

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

416

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcelle-Germaine BESNARD

Née le 31 janvier 1907, à Bizerte (Tunisie)
Ancienne interne de l'Hôpital général de Tours
Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

RENSEIGNEMENTS DONNÉS

PAR LA

RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK
EN GYNÉCOLOGIE

Président : M. JEAN-LOUIS FAURE, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

— ANNÉE 1934 —

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcelle-Germaine BESNARD

Née le 31 janvier 1907, à Bizerte (Tunisie)
Ancienne interne de l'Hôpital général de Tours
Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

RENSEIGNEMENTS DONNÉS

PAR LA

RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK
EN GYNÉCOLOGIE

Président : M. JEAN-LOUIS FAURE, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (E) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie .
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
AUBERTIN Clinique médicale.
BRULÉ Clinique médicale.
CHIRAY Clinique médicale.
DUVOIR Clinique médicale.
HARVIER..... Clinique médicale.
LIAN Clinique médicale.
GUÉNIOT Clinique obstétricale.
LE LORIER Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
METZGER Clinique obstétricale.
BASSET Clinique chirurgicale.
CADENAT..... Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER · Clinique chirurgicale.
MOCQUOT Clinique chirurgicale.
MOURE Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

EDOUARD BESNARD

Colonel du Génie
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre

Hommage de piété filiale.

A MA MÈRE

*Témoignage de ma vive affection et de
ma profonde reconnaissance.*

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE

Professeur de Clinique gynécologique à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Broca
Commandeur de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*En le remerciant du grand honneur
qu'il nous fit en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR DOUAY

Chef des travaux pratiques de gynécologie à l'Hôpital Broca

Qui nous a inspiré le choix de ce travail et guidé de ses conseils. Témoignage de profonde reconnaissance pour tout ce qu'il nous a appris pendant notre séjour à l'Hôpital Broca.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BULLIARD

Chef de Laboratoire de gynécologie à l'Hôpital Broca

En le remerciant de l'aide précieuse et du bienveillant accueil qu'il nous a réservés au Laboratoire de la clinique gynécologique.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Externat.

M. LE PROFESSEUR JEANNIN
M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE
M. LE DOCTEUR RIVET
M. LE PROFESSEUR DEBRÉ

A MES MAÎTRES DE L'HÔPITAL DE TOURS

Externat.

M. LE DOCTEUR GUILLAUME
M. LE DOCTEUR BOSC (*in memoriam*)

Internat.

M. LE DOCTEUR ABÉLY
M. LE DOCTEUR FROMENTY
M. LE DOCTEUR MERCIER
M. LE DOCTEUR DENOYELLE

A MM. LES DOCTEURS LEBLEU, VIALLE
ET MÉNAGÉ

RENSEIGNEMENTS DONNÉS
PAR LA
RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK
EN GYNÉCOLOGIE

Introduction.

Dans le service de M. le professeur Jean-Louis Faure, où nous avons été externe pendant l'année 1932-1933, la réaction d'Aschheim et Zondek que nous allons étudier du point de vue de ses applications en gynécologie, d'un intérêt toujours croissant, est pratiquée depuis novembre 1930 dans le laboratoire de M. le professeur agrégé Bulliard.

C'est à propos d'un cas de grossesse angulaire avec rétention d'œuf mort (obs. 1) pour lequel la réaction faite à trois reprises, nous a rendu d'utiles services que M. le Dr Douay nous donna l'idée de ce travail.

Nous ne ferons que rappeler les méthodes biologiques de la réaction mais nous nous efforcerons de montrer son utilité et les renseignements complémentaires qu'elle donne à l'examen clinique, dans un service de Gynécologie.

Jusqu'alors nous ne l'avons étudiée qu'au point

de vue qualitatif ; les méthodes quantitatives n'étant pas encore utilisées dans le service et d'une application peu facile.

Le Dr Douay nous a beaucoup aidé et guidé de ses conseils et nous le remercions tout spécialement de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous prodiguer, avec un dévouement inlassable, dans la composition de ce travail.

Nous remercions M. le professeur J.-L. Faure qui après avoir été notre maître, a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre président de thèse.

Nous remercions aussi M. le professeur agrégé Bulliard, d'avoir si aimablement facilité notre tâche, en mettant à notre disposition la documentation nécessaire à ce travail.

* * *

Au cours de cette thèse, nous envisagerons les chapitres suivants :

I. — Historique.

II. — Techniques de la réaction d'Aschheim et Zondek, méthodes personnelles employées au laboratoire de la Clinique gynécologique.

III. — Cycle menstruel de la femme. Hormones de menstruation et de grossesse.

IV. — Renseignements donnés par la réaction d'Aschheim et Zondek dans le cas de :

1^o grossesse normale ;

2^o grossesse anormale :

a) utérus gros et saignant ;

b) grossesse simulant tumeurs pelviennes ;

c) début de grossesse compliquant une
tumeur pelvienne.

3^o Cas pathologiques :

a) rétention d'œuf mort ;

b) grossesse extra-utérine ;

c) métrite décidualiforme ;

d) mole hydatiforme et chorio-épithéliome.

Historique.

La recherche d'un diagnostic biologique de la grossesse a fait l'objet de nombreuses recherches.

De nombreux procédés tant physiques que chimiques ont été proposés, mais aucun n'a fourni de résultats constants et tous sont de valeur très inégale.

Nous ne ferons que citer les recherches anciennes dominées par les travaux de Fieux et Mauriac d'une part et les travaux d'Abderhalden d'autre part ; tels sont : l'épreuve de la glycosurie alimentaire de Franck et Nothmann, de l'augmentation de vitesse de sédimentation des globules rouges, les travaux de Calmette sur le pouvoir hémolysant du venin de cobra, la recherche du pouvoir antitryptique d'Achalme et Dienst puis de Bar, Daunay et Ecalle, la question des graisses et des lipoides, la méthode des intradermo-réactions de la précipitine de Freund et Kamminer. Les méthodes de séro-diagnostic n'eurent pas plus de succès.

Les réactions observées sont rares, faibles et fugaces et le procédé n'a pu entrer dans la pratique, c'est une méthode d'une trop grande fragilité et ne pouvant se substituer au diagnostic clinique.

La méthode d'Abderhalden, en 1913-1914, eut un retentissement énorme, elle utilisait les propriétés des ferments de défense contre les albumines placentaires et a donné environ 40 % de résultats erronés.

Toutes ces réactions sont, en résumé, infidèles, non spécifiques, peu précoces et peu pratiques.

Le diagnostic de la grossesse n'a été rendu possible que par les recherches précises entreprises depuis une trentaine d'années sur les hormones et les modifications du tractus génital corrélatives à la présence de ces hormones.

Dans cette voie, les précurseurs ont été des Français : Lataste, Moreaux (1912) qui étudia les changements de la trompe et Retterer (1892-1900) qui avait décrit les modifications œstrales chez le cobaye, puis Iscovesco qui, de 1910 à 1918, prépara des extraits lipoïdes ovariens actifs sur le tractus génital des Rongeurs.

Les modifications du tractus génital pendant le cycle furent ensuite étudiées minutieusement et schématiquement : l'utérus par Adler, Seitz, Schröder, le cycle du cobaye par Stockard et Papani Colaou (1917) ; celui de la souris par Allen (1922) ; celui du rat par Long et Evans (1920). Ces derniers auteurs n'observèrent pas moins de 2.000 cycles sur 300 animaux.

Ces descriptions très précises apportèrent un réactif précieux dans la recherche de l'activité des hormones : le kératisation du vagin au moment du rut. Ce procédé permet de suivre extérieurement, sans

sacrifice de l'animal, l'évolution du cycle, au moyen des frottis vaginaux (test d'Allen et Doisy).

Mais c'est l'étude de l'activité du lobe antérieur de l'hypophyse qui a fourni la solution au problème du diagnostic de la grossesse. Cette glande essayée, soit en injections, soit par des greffes, agit sur le développement de la glande génitale elle-même et détermine chez l'animal jeune, une maturité précoce de cette glande. Cette maturation entraîne secondairement le développement du tractus génital. Le lobe antérieur de l'hypophyse est sans effet sur l'animal castré. A cause de cette propriété remarquable, on a appelé l'hypophyse antérieure : le moteur de la glande génitale, la glande de la puberté, la clef du fonctionnement ovarien.

Le principe actif contenu dans le sang et l'urine gravidiques proviendrait donc du lobe antérieur de l'hypophyse, dont le fonctionnement s'exagère dès le début de la gestation.

C'est ce principe qui est utilisé par la réaction d'Aschheim et Zondek depuis 1929, pour le diagnostic biologique de la grossesse, qui a fait des progrès considérables. L'exactitude de cette réaction s'est trouvée vérifiée dans la plupart des pays du monde.

La réaction consiste en l'injection d'urine de la femme supposée enceinte à des souris femelles impubères dont on examine les ovaires à la 100^e heure. Si l'on y trouve des points hémorragiques ou des faux-corps jaunes qui apparaissent macroscopique-

ment au niveau de l'ovaire hypertrophié, la réaction est positive, la malade est enceinte.

Toute autre modification de l'ovaire et du tractus génital de ces animaux n'a aucune signification à ce point de vue et peut s'obtenir avec des urines de malades atteintes d'affections aussi multiples que variées.

A la suite des recherches de Fels, Steinach et Kun ; Brouha, Hinglais et Simonnet ont eu l'idée d'appliquer à la souris mâle le principe même de la réaction d'Aschheim et Zondek. Ici, la caractéristique macroscopique de la réaction réside dans l'hypertrophie considérable, macroscopique et pondérale des vésicules séminales des animaux injectés d'urine de femme gravide.

Cette application de la réaction doit être soumise cependant à certaines conditions bien déterminées par Brouha et Simonnet, Laurent ainsi que par Bauer et Borrieu.

Sur 401 expériences, les auteurs ont obtenu 400 réponses exactes ; la réponse fausse ayant été due à une erreur de technique. La constatation de la poussée sexuelle chez le souriceau est plus importante que chez la souris, la lecture en est ainsi plus facile, mais nécessite un délai de huit jours.

Probstner, en 1930, modifie la technique de Zondek et Aschheim en prenant comme animaux d'expériences, non plus des souris mais des rats femelles impubères. Le choix de cet animal donne deux avantages : l'élimination de la mortalité par urines toxi-

ques et une plus grande sensibilité de la réaction.

Pour cette raison, Bourg, dans son procédé combine à la fois les avantages des trois réactions : celles d'Aschheim Zondek, celles de Probstner et celle de Brouha et Simonnet, en pratiquant cette réaction sur le rat imputèbre mâle et femelle. La réaction chez la femelle se trouve vérifiée par celle obtenue chez le mâle, c'est une garantie complémentaire que Bourg apporte à la réaction et elle n'est pas négligeable.

Friedman, reprenant ces expériences, prend comme animal d'expérience : la lapine. L'injection intra-veineuse d'urine de femme enceinte provoque chez cette dernière l'apparition de follicules hémorragiques au niveau de l'ovaire, 12 à 24 heures après. Depuis que Friedman ainsi que Zondek ont étudié cette nouvelle réaction, de nombreux auteurs, en Amérique : Schneider, Magoth et Rondall ; en France : Brindeau et Hinglais, Servantie ainsi que M^{lle} Brouha se sont occupés de l'application de cette méthode à la clinique.

Adèle Brouha sur 190 essais, contrôlés par la Clinique, n'a eu qu'une seule réponse inexacte due à ce que la lapine employée était malade. Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais ont rapporté des conclusions analogues de 130 expériences cliniquement contrôlées. Servantie, dans 50 cas, n'a jamais trouvé la méthode en défaut et Louis Gernez, dans 86 cas, arrive aux mêmes conclusions.

Tout récemment, Brindeau, H. Hinglais et M. Hinglais sont arrivés aux mêmes conclusions en employant

non plus l'urine, mais le sérum de femme enceinte et ont pu apprécier en dosant l'humeur hypophysaire qui s'y trouve la quantité minima à injecter pour produire l'ovulation chez la lapine.

Notons que Spielmann, Goldberger et Frank préfèrent, pour poser le diagnostic de viabilité de l'œuf, recourir à la réaction de Siddal (recherche de la folliculine dans le sérum sanguin) qui donne sur ce point des renseignements exacts dans la presque totalité des cas. Pour ces auteurs, la réaction est plus précise et plus exacte que celle donnée par la recherche du prolan dans l'urine.

D'après Rivoire, il semble qu'à l'heure actuelle, lorsqu'il s'agit de doser des quantités très faibles d'hormones, il vaut mieux recourir au cobaye qui est l'animal le plus sensible à la gonado-stimuline. Cette réaction a permis déjà une classification logique des troubles menstruels et a révélé l'existence d'un excès de gonado-stimuline A dans beaucoup de tumeurs malignes de l'organisme.

A l'heure actuelle, le test le plus en faveur est celui de Friedman. Il a nécessité les recherches physiologiques d'Hammond Marshall et Bellerby pour expliquer le mécanisme de l'ovulation chez la lapine, animal dont on se sert pour l'utilisation de cette réaction. D'après Servantie, c'est un test pratique, constant, précoce et spécifique, qui a pu répondre aux demandes de diagnostic de clientèle courante ou de service hospitalier, dans des conditions simples, rapides et sûres permettant de considérer cette

réaction comme répondant à toutes les exigences de la pratique journalière.

A l'hôpital Broca dans le Service du professeur Jean-Louis Faure, sous la direction de Champy et Bulliard, la méthode a été utilisée dès 1930. Dès les premières recherches, faites suivant la technique d'Ashheim et Zondek on a pu vérifier l'exactitude de la méthode et reconnaître l'intérêt pratique du procédé. Le Dr Bulliard, chef du Laboratoire, s'est spécialement attaché à en préciser la technique. Nous exposerons plus loin la méthode qu'il utilise actuellement et nous verrons les renseignements précieux que cette réaction n'a cessé de fournir dans la recherche de diagnostics difficiles à la Clinique gynécologique du professeur Jean-Louis Faure.

Techniques de la réaction d'Aschheim et Zondek.

Méthodes personnelles employées au Laboratoire de la Clinique gynécologique.

Dès novembre 1930, la réaction d'Aschheim et Zondek a été mise en pratique au laboratoire de la Clinique gynécologique de l'hôpital Broca, sous la direction de MM. les professeurs Bulliard et Champy.

Au début, la réaction fut faite sur les souris femelles suivant la technique d'Aschheim et Zondek non modifiée.

Les souris pesaient de 7 à 8 gr. et étaient âgées de trois à quatre semaines ; et pour se mettre dans les conditions les plus favorables, après avoir obtenu les urines du matin, le plus aseptiquement possible, on prenait cinq animaux auxquels on faisait six injections d'urine :

1 ^{er}	animal	6 × 0 cmc.	2	=	1 cmc.	2
2 ^e	—	6 × 0 cmc.	25	=	1 cmc.	5
3 ^e	—	6 × 0 cmc.	3	=	1 cmc.	8
4 ^e	—	6 × 0 cmc.	3	=	1 cmc.	8
5 ^e	—	6 × 0 cmc.	4	=	2 cmc.	4

Les deux premières injections avaient lieu le

1^{er} jour, les trois suivantes le 2^e jour, la dernière, le matin du 3^e jour.

Les animaux étaient sacrifiés le matin du 5^e jour, c'est-à-dire un peu moins de quatre jours après la 1^{re} injection (92 h.).

Pour obtenir une réponse plus rapide, on peut sacrifier quelques animaux après trois jours, et, déjà au bout de ce temps, on obtient des résultats précis.

En cas de réaction positive, l'ovaire est augmenté de volume et souvent coloré en rouge, il présente une des trois modifications suivantes :

RÉACTION I. — Grands follicules avec cumulus proliger.

RÉACTION II. — Follicules hémorragiques.

RÉACTION III. — Corps jaunes atrétiques renfermant encore l'ovule.

Les Réactions II et III sont seules pathognomoniques alors que la Réaction I ne peut à elle seule affirmer de diagnostic, elle n'est pas spécifique de la grossesse, pouvant se rencontrer dans certains cas pathologiques sans grossesse.

Sur la souris mâle, la technique a été un peu, modifiée par M. le professeur Bulliard.

Dans cette méthode surtout étudiée par Brouha, Hinglais et Simonnet, ces auteurs prennent des souriceaux pesant de 7 à 10 gr et les soumettent à une injection quotidienne de 0 cgr. 10 à 0 cgr. 30 pendant 6 à 10 jours. Les animaux sont sacrifiés vingt-quatre heures après la dernière injection. Dans le

cas de réaction positive, les testicules sont légèrement augmentés, mais le critérium est l'hypertrophie considérable des vésicules séminales. Réduites à quelques millimètres chez le mâle impubère, leur longueur atteint près de 2 cm. en cas de réaction positive, l'hypertrophie peut aussi être appréciée pondéralement et les auteurs ont dressé à ce point de vue des courbes très démonstratives. A l'examen de ces courbes, il semble qu'il n'y ait pas place à l'erreur. D'ailleurs, Brouha, Hinglais et Simonnet donnent à leur réaction une valeur absolue et sur 400 cas, ils ont obtenu 100 % de résultats exacts.

M. Bulliard a appliqué cette méthode et reconnu son exactitude, mais un reproche qu'on puisse faire à cette réaction est sa lenteur relative, elle demande huit à dix jours, c'est souvent trop, quand se pose l'éventualité d'une intervention opératoire. Aussi a-t-il cherché à en réduire la durée, en opérant personnellement, sur des animaux de l'âge précédemment recommandé, mais en faisant deux injections de 0 cmc. 2 d'urine par jour, pendant cinq jours, ce qui réduit de moitié le temps des injections. L'animal est sacrifié le lendemain de la dernière injection.

La réaction ainsi modifiée n'est guère plus longue que celle d'Aschheim, elle ne demande qu'un jour de plus ; elle peut donc être conduite parallèlement à la première, dont elle constitue la contre-épreuve.

C'est d'ailleurs vers une double épreuve, pratiquée chez des animaux de sexe différent que l'on s'oriente actuellement.

A l'heure actuelle, la méthode de Bourg qui utilise à la fois les rats mâles et femelles est la réaction à laquelle M. Bulliard s'adresse quotidiennement. L'emploi du rat présente les deux avantages suivants : La puberté est beaucoup plus tardive que chez la souris et n'a lieu que vers deux mois et demi. Les animaux, d'autre part, sont particulièrement résistants aux injections et la mortalité est exceptionnelle, alors qu'elle survient de temps à autre avec les souris.

La technique employée au laboratoire de la clinique gynécologique, ne diffère pas de celle décrite par l'auteur lui-même. Pour avoir une grande certitude de la réaction, M. Bulliard prend deux animaux de préférence de sexe différent, l'âge des animaux est de vingt-huit à quarante jours, leur poids de 20 à 40 gr.

Ils reçoivent pendant cinq jours une injection de 1 cmc. 1 de l'urine à examiner, ils sont tués à la fin du 5^e jour.

La lecture des résultats se fait d'ailleurs comme pour la souris, par lecture macroscopique des modifications de l'ovaire et des vésicules séminales.

M. le professeur Bulliard a particulièrement étudié l'hypertrophie des vésicules séminales du rat en cas de réaction positive. Chez le rat impubère, elles sont très petites, atteignant à peine 2 à 3 mm. de diamètre, elles sont souvent cachées derrière la prostate. Chez le mâle injecté d'urine gravidé, les vésicules séminales deviennent très apparentes. Elles ont une surface irrégulière, d'aspect fraisé et sont gonflées par un produit de sécrétion.

Bourg leur assigne 1 cm. 1/2 à 2 cm. de long. Or M. Bulliard a mesuré les vésicules séminales en place ou détachées d'un seul coup de ciseau avec le pont de prostate qui les réunit, il arrive à peine à 2 cm. pour les deux vésicules. Aussi le caractère le plus net est l'hypertrophie globale, le gonflement général de la vésicule, plutôt que son allongement.

Il a essayé alors d'en déterminer le poids aux différents âges, ainsi que Brouha, Hinglais et Simonnet l'avaient fait pour la souris. Le poids des vésicules séminales, prélevées comme ci-dessus, varie de 25 mgr. (art de 23 gr.) à 70 mgr. (rat de 42 gr.).

Chez les plus jeunes animaux (de 25 à 35 gr.) l'hypertrophie est nette, mais croît relativement peu avec le poids de l'animal: Ce n'est qu'à partir de 35 à 40 gr. qu'on observe une augmentation vraiment considérable. Ceci est en rapport avec le développement prépubéral du tractus génital qui commence à cet âge.

La courbe suivante permet de se rendre compte de l'accroissement pondéral des vésicules séminales chez des rats ayant reçu de l'urine gravidique.

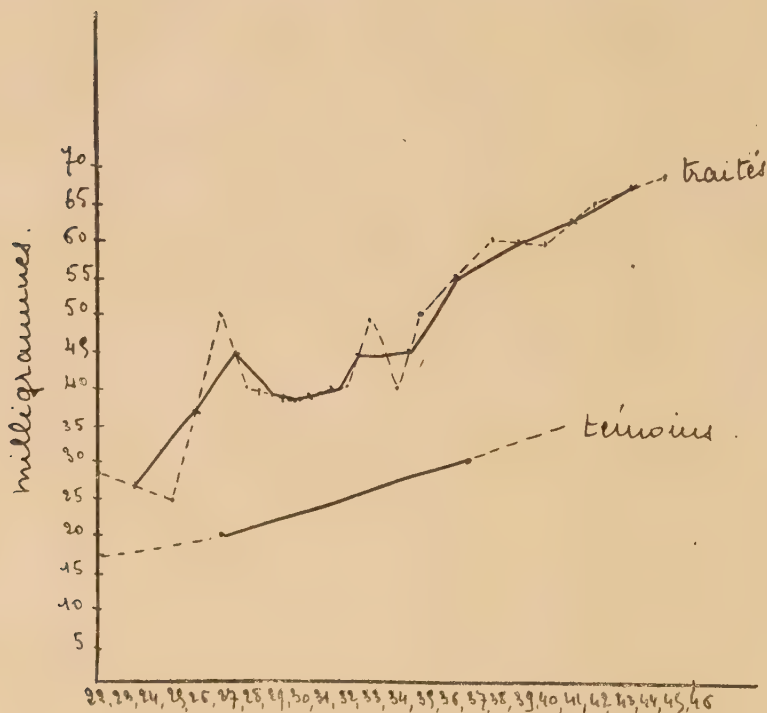
Quant à la lapine, son emploi est moins courant, à la clinique gynécologique de l'Hôpital Broca, à cause de son prix et du grand nombre de réactions effectuées; on ne l'utilise que dans les cas de diagnostic urgent.

L'hormone hypophysaire détermine chez la lapine impubère (800 à 1500 gr.) l'apparition de follicules hémorragiques au bout de 24 à 48 heures.

Mais comme la lapine n'a pas d'ovulation spon-

tanée (celle-ci ne se produit que par le coït ; même non fécondant) les animaux plus âgés et même adultes peuvent être employés.

La lapine utilisée doit donc peser de 1 kgr. 500



Poids de l'animal en grammes.

Courbe montrant l'accroissement pondéral des vésicules séminales chez des rats recevant de l'urine gravidique.

à 2 kgr. 500 et reçoit une injection de 7 à 8 cmc. d'urine intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille et le résultat peut être acquis au bout de 24 heures.

Il vaut mieux faire les injections pendant deux jours consécutifs, à raison de une et mieux deux injections

chaque jour, de la quantité ci-dessus mentionnée.

Les animaux sont sacrifiés au bout de 48 heures. Après laparotomie, on constate, en cas de grossesse, la présence de follicules hémorragiques dans les ovaires.

Dans cette réaction, il est inutile de sacrifier l'animal, la simple laparotomie médiane permet de regarder les ovaires. On a soin toutefois d'opérer après anesthésie préalable, de préférence aseptiquement. Du fait que l'animal n'a pas été sacrifié, on peut l'utiliser pour une réaction ultérieure, mais pas avant trois mois.

A l'heure actuelle, quelle méthode préfère-t-on et quelle est celle que l'on emploie le plus souvent ?

Les rats et les souris offrent des avantages à peu près équivalents, les mâles étant supérieurs aux femelles, au point de vue de la fidélité et de la constance de la réaction.

M. Bulliard opère indifféremment au début de ses expériences sur le rat ou la souris en s'astreignant à avoir chaque fois en moyenne trois animaux de la même portée, si possible, dont deux de sexe différent.

Depuis juin 1932, ayant complètement abandonné les réactions sur les souris, il se sert uniquement de rats pour l'utilisation de la méthode, cet animal étant d'un prix moins coûteux mais surtout d'un élevage et d'une manipulation plus facile.

La réaction sur la lapine, qui a l'avantage d'être simple et précoce, n'est utilisée que dans les cas de diagnostic urgent.

Cycle menstruel de la femme. Hormones de menstruation et de grossesse.

La réaction d'Aschheim et Zondek est liée à la présence dans l'urine de femme enceinte, dès la première semaine de la grossesse, d'hormones qui sont au nombre de trois : la folliculine, l'hormone du corps jaune et surtout l'antéhypophyse.

Avant d'étudier le mode d'action de ces hormones dans la grossesse, il paraît indispensable de rappeler brièvement ce qui se passe dans le cycle menstruel normal de la femme.

Ce dernier comprend des modifications anatomiques de l'ovaire et de la muqueuse utérine.

Dans l'ovaire, le cycle menstruel est caractérisé anatomiquement : 1^o par la maturation d'un follicule de Graff, cette maturation se produit sous l'influence de l'hormone hypophysaire antérieure et apparaît dans les jours qui suivent la menstruation ; 2^o par l'ovulation, produite par éclatement du follicule avec mise en liberté de l'ovule, la date de l'ovulation est habituellement fixée au 15^e jour après le début des dernières règles, c'est à ce moment que la sécré-

tion folliculaire est au maximum ; 3^o la transformation des cellules folliculaires en corps jaune. La sécrétion de lutéïne augmente progressivement jusqu'au premier jour des règles, à ce moment, le corps jaune s'atrophie brusquement et la suppression de la lutéïne permet le déclanchement de la menstruation.

Un cycle utérin correspond à ce cycle ovarien et lui est synchrone. La muqueuse utérine est le siège d'une prolifération intense, elle commence à s'épaissir immédiatement après les règles, cet épaissement est d'abord lent, de telle sorte que le 15^e jour du cycle, au moment où l'ovule quitte l'ovaire, l'endomètre est encore mince ; il atteint son maximum de développement cinq ou six jours avant les règles suivantes ; si l'œuf, à ce moment est fécondé, la prolifération de la muqueuse va se poursuivre et donner naissance aux caduques et au placenta maternel ; en l'absence de fécondation, il y a effondrement de la muqueuse utérine, une destruction des cellules qui se détachent, des hémorragies se produisent et les règles apparaissent. Cette période coïncide avec la régression du corps jaune.

Nous pouvons schématiser le rôle des hormones ovariennes et hypophysaires au cours du cycle œstral de la femme. Si on divise ce dernier en quatre semaines ; la semaine des règles est une période de repos hormonal, la première semaine qui suit les règles est la période de l'hypophyse ; la deuxième, celle de la folliculine et la semaine prémenstruelle celle de la lutéïne.

Quel rôle attribuer à ces diverses hormones dans le déterminisme de la menstruation ?

La folliculine, sécrétée par le follicule : thèque interne et cellules granuleuses, a pour rôle essentiel de sensibiliser la muqueuse utérine, de la modifier et de contribuer à sa prolifération, cette dernière prenant l'aspect d'une muqueuse prémenstruelle ; elle a aussi une action secondaire dans la fécondation, poussant l'ovule vers la cavité utérine au moment de la rupture de l'ovisac, car elle active les mouvements des cils vibratiles et augmente les contractions péristaltiques de la trompe.

La lutéine ou hormone du corps jaune dont les extraits ont été bien préparés en 1929 pour Corner et Allen a été isolée depuis dans le laboratoire de l'hôpital Broca par le professeur Champy.

C'est un corps congestionnant, provoquant une hyperhémie de la muqueuse utérine et une circulation très active dans le domaine génital. Pour Rivoire, cette action n'est efficace que lorsque la folliculine a sensibilisé auparavant cette muqueuse.

Quant au lobe antérieur de l'hypophyse, c'est à cette dernière hormone que revient le rôle primordial dans le mécanisme de régulation du cycle menstruel, elle tient, sous sa dépendance, l'activité génitale toute entière. A elle seule, elle provoque le développement de tout le tractus génital et les modifications anatomiques de l'ovaire étudiées précédemment subissent son influence. Cette substance active, sexuellement indifférente, comprend deux hormones

agissant simultanément : une de maturation ou Prolan A déclanchant la maturation folliculaire et la sécrétion de folliculine, une de lutéinisation ou Prolan B commandant la transformation du follicule en corps jaune et la sécrétion de lutéïne.

Or maintenant, que se passe-t-il au moment de la grossesse ?

Ici, la sécrétion hormonale atteint son maximum. La folliculine, dont on retrouve la plus grande partie dans le placenta, est sécrétée en quantité considérable chez la femme gravide et permet le développement très rapide de l'utérus.

Quant au corps jaune, de même que pendant la menstruation, il agit sur la circulation utérine, favorise l'appel sanguin nécessaire à la vie du fœtus.

Mais le principe actif contenu dans le sang et l'urine gravidique proviendrait du lobe antérieur de l'hypophyse, dont le fonctionnement s'exagère dès le début de la grossesse.

D'où vient cette suractivité de l'hypophyse pendant la grossesse ?

Brouha et Simonnet implantent pendant 10 jours des fragments de placenta chez des souris non gravides, observent chez ces animaux une vive réaction de l'hypophyse caractérisée par l'apparition des cellules dites de gravidité.

On considère donc, de là, la villosité choriale comme point de départ de la superproduction d'hormone préhypophysaire : il semble même que l'élément actif de la villosité soit le syncytium dont les recher-

ches de Kervilly au laboratoire de Bar, ont montré l'activité mitochondrale (1916).

Dès le début de la grossesse, la villosité choriale excite le fonctionnement de l'hypophyse dont l'hormone produite en excès, passe dans la circulation et de là dans les urines.

En définitive, pendant le cycle menstruel, l'action de ces hormones est successive, chacune d'elles agissant pour son propre compte, l'absence ou la diminution de sécrétion de l'une quelconque d'entre elles ou un excès de leur production amenant des troubles graves. Au contraire, pendant la grossesse, l'hormone folliculaire et lutéinique agissent simultanément et leur action est favorisée par l'hypersecretion hypophysaire qui ne fait que commander et déclancher leurs fonctions.

Les différents hormones que nous venons d'étudier peuvent être mises en évidence, soit dans le sang, soit dans les urines de femme enceinte. Mais la réaction d'Aschheim et Zondek n'est pas spécifique, car ces hormones se trouvent en dehors de la grossesse, mais en quantité réduite.

C'est ce qui rend, malgré tout, la réaction difficile à interpréter ; un dosage hormonal serait nécessaire, mais il donne des résultats imprécis qui ne sont pas encore de pratique courante.

Le plus simple est d'après Rivoire, de rechercher le prolan dans l'urine, en injectant quelques centimètres cubes d'urine d'une femme dont on soupçonne la gravidité à une souris impubère. « Mais une

bonne réaction de grossesse doit être basée, d'après l'auteur, non sur la recherche du prolan A mais sur celle du Prolan B : en effet, le prolan A peut être confondu avec l'hormone de maturation hypophysaire, qui existe dans l'urine, en dehors de la gravidité, particulièrement à la ménopause, chez les femmes castrées, dans certaines maladies endocriniennes et même dans de nombreux cas de cancer des voies génitales. Au contraire, le prolan B est presque spécifique de la grossesse ou tout au moins de la présence de tissu placentaire, l'hormone lutéinisante de l'hypophyse, avec laquelle il pourrait être confondu ne passant dans d'urine que dans quelques cas rares d'adénome hypophysaire » (Rivoire).

**Renseignements donnés
par la réaction d'Aschheim et Zondek
dans la grossesse normale.**

Dans la grossesse normale au début, les symptômes constatés sont la suppression des dernières règles, l'apparition de quelques troubles : état nauséux, le gonflement des seins et picotement des mamelons. L'examen montre un utérus rond et mou. Le col est habituellement de consistance ferme dans le cours des deux premiers mois.

Dans ces conditions, la grossesse est probable ; pour plus de certitude, il suffit d'attendre le mois suivant, après le 2^e mois de suppression des règles, les signes observés prennent plus d'importance et le diagnostic s'affirme peu à peu.

Y a-t-il une place pour la réaction d'Aschheim et Zondek ?

a) Dans certaines conditions, la femme désire savoir le plus tôt possible si la grossesse est certaine ou du moins infiniment probable ; ainsi une femme qui veut avoir un enfant et qui sait par l'expérience qu'elle est sujette à faire des avortements veut savoir le plus tôt possible si elle est enceinte pour se

reposer et prendre toute précaution utile pour éviter l'avortement ; en voici un exemple :

M^{me} L..., mariée depuis 9 ans, sans enfant. Insufflation tubaire en août 1932, grossesse en décembre 1932. Fausse couche le 12 mai 1933. 2^e insufflation le 19 octobre 1933. D'abord l'oxygène ne passe pas, puis très peu à 150 mm. de pression, enfin très bien à 200 mm. Les règles suivantes viennent le 10 novembre, mais pas de règles le 6 décembre. Examinée le 12 décembre, grossesse probable de 3 semaines dans utérus en rétroversion, on réduit et on conseille d'attendre les règles de janvier. Cependant la jeune femme doit aller passer les fêtes de Noël dans sa famille, elle craint de faire un long voyage capable de provoquer encore une fausse couche. Elle porte des urines le 20 décembre à l'Hôpital Broca où le D^r Bulliard fait la réaction d'Aschheim et Zondek nettement positive. La malade renonce à son voyage et reste au repos. Actuellement grossesse normale de 4 mois 1/2, enfant vivant.

b) Quelquefois le désir de connaître avec certitude le début de grossesse est tout à fait différent. Ce sont les femmes qui pensent à se débarrasser au plus vite du produit de la conception. Il faut se garder de donner un tel renseignement et il est bon que le médecin soit averti des projets de sa cliente pour la dissuader si possible de mettre son projet à exécution (obs. 20).

c) Dans d'autres cas, il est utile de savoir le plus

tôt possible le début de grossesse pour pratiquer un traitement spécifique. L'efficacité est beaucoup plus grande, si le traitement est fait d'une façon très précoce.

A côté des cas indubitables de syphilis conjugale, où les deux conjoints doivent être régulièrement soignés, il y a des cas beaucoup plus difficiles de syphilis héréditaire ; ni la femme, ni le mari ne sont apparemment spécifiques et la réaction de Wassermann est négative pour chacun des deux conjoints et cependant la grossesse évolue vers la mort du fœtus qui se produit vers le 4^e mois ou même plus tard, et le fœtus présente ainsi que le placenta des lésions non discutables de syphilis.

Parfois, un examen approfondi révèle chez l'un des deux conjoints, les malformations osseuses de la syphilis héréditaire, les implantations dentaires défectueuses, sans parler de l'aspect classique de la dent d'Hutchinson.

Dans ces cas, il est capital de faire un traitement spécifique du fœtus *in utéro*, et ce traitement sera d'autant plus efficace qu'il est instauré plus tôt.

Aussi le diagnostic précoce de la grossesse est ici de première valeur.

d) Dans des cas exceptionnels, il y a lieu d'envisager un avortement provoqué.

Dans quelques cas pathologiques, la grossesse constitue un danger réel pour la femme ; il s'agit de tuberculoses cavitaires graves, de cardiopathies mal com-

pensées. Dans ce cas, on donne habituellement le conseil au mari d'éviter la fécondation soit en utilisant des moyens anticonceptionnels, soit en évitant les rapports sexuels, ce qui est facile à comprendre étant donné l'état de santé très précaire de la femme. Parfois, dans cette situation, un arrêt de règles se produit souvent expliqué par un état déficient de l'organisme. Mais souvent, cet arrêt de règles devient pour le ménage un fait dramatique, on pense à un début de grossesse, parfois la femme absorbe toute la série des remèdes qui ont la réputation souvent usurpée de provoquer l'avortement. Le traitement intempestif n'est pas sans augmenter la fatigue générale, parfois la femme fait des manœuvres abortives intra-utérines alors qu'elle n'a aucune espèce de grossesse. On voit quel service peut rendre la réaction d'Aschheim et Zondek. Si la réaction est négative, tout le monde est rassuré ; si elle est positive, il faut après entente médicale préalable, procéder au curettage évacuateur.

Il est certain qu'il vaut mieux, dans ces cas reconnaître le plus vite possible le début de la grossesse pour évacuer l'utérus par curettage le plus tôt possible avant toute évolution de l'œuf susceptible d'aggraver l'état de la malade.

Renseignements donnés par la réaction d'Aschheim et Zondek dans le cas de grossesse anormale.

A. — Utérus gros et saignant.

On pourra être en présence d'un utérus gravide avec pertes de sang pouvant parfois être rythmées comme des règles pendant 2 à 3 mois. Ces pertes de sang pourront être causées soit par un polype du col, une métrite adénomateuse, une métrite déciduale ou même par un début de cancer du col.

Le danger est de méconnaître la grossesse, étant donné que la femme se dit réglée et de faire un traitement : cautérisation intra-cervicale et même intra-utérine, dont le premier effet est de provoquer l'avortement.

Il faut savoir que si souvent cet avortement est désiré par la femme qui a soin de masquer les petits signes de grossesse comme cela se voit souvent à l'hôpital ; il n'en est pas de même en clientèle lorsque la femme désire un enfant et est capable de rendre le médecin responsable de l'avortement consécutif à l'intervention thérapeutique.

Une fois la grossesse reconnue, et confirmée par la réaction d'Aschheim et Zondek, le traitement de la lésion saignante sera institué, mais cette fois avec prudence : malade au lit avec petits lavements laudanisés pour arrêter toute tendance aux contractions utérines.

Le polype sera enlevé par torsion avec douceur, la métrite adénomateuse sera électrocoagulée, la métrite déciduale sera très délicatement abrasée avec la pince coupante ou la curette tranchante, enfin, une biopsie sera faite pour déceler le cancer du col et le traiter de suite comme il convient. On pourra très bien être aussi en présence d'un utérus gravide avec pertes blanches. Le début de la grossesse s'accompagne fréquemment de sécrétions glaireuses du col. Il faut savoir rapporter ces pertes glaireuses à leur véritable cause et ne pas instituer un traitement intracervical par le caustique de fillos par exemple. Ici, en cas de doute sur l'existence de la grossesse, on a recours à la réaction d'Aschheim et Zondek qui paraît utile pour orienter le diagnostic et le traitement.

B. — Grossesse simulant tumeur pelvienne.

Au début de la grossesse, des erreurs peuvent venir de la *forme anormale de l'utérus gravide*, l'utérus n'a pas toujours une forme régulière, de sorte que l'examen gynécologique peut donner l'impression d'une tumeur qui n'existe pas.

Quelle est la cause de cette forme anormale de l'utérus gravide ?

Parfois elle est expliquée par la forme même de l'utérus ; ainsi, si la grossesse se développe dans l'utérus didelphe, ou bicorne, elle donne l'impression d'une tumeur latéro-utérine, masse molle qui peut être interprétée comme une annexite kystique, un kyste de l'ovaire ou un fibrome mou, latéro-utérin.

On peut aussi avoir la même impression dans la grossesse angulaire, nous en rapportons une très belle observation que nous avons suivie personnellement (obs. 1) où la grossesse angulaire avait été prise au début pour une tumeur latéro-utérine.

Enfin, même dans un utérus normal, le siège de l'œuf, peut avoir une répercussion sur la forme de l'utérus, une implantation latérale provoque à ce niveau un ramollissement de la paroi utérine de sorte que l'œuf fait une bosselure latérale, capable de tromper le clinicien et laisse croire à une tumeur latéro-utérine.

Dans tous ces cas, la suppression des règles doit faire penser à la grossesse : mais dans ces cas anormaux d'insertion de l'œuf dans une partie seulement de la cavité utérine, les règles ne sont pas toujours complètement supprimées ; un petit écoulement de sang peut provenir de la cavité utérine non encore remplie par le développement de l'œuf, soit qu'il y ait à ce niveau une muqueuse enflammée, ou une caduque exubérante avec formation polypeuse, soit encore qu'il y ait dans le col un polype adénoma-

teux. Il ne s'agit pas de règles à proprement parler, toutefois le sang apparaît et la femme considère cette perte sanguine comme de vraies règles. Dans ces conditions, le diagnostic est très difficile et la grossesse est souvent éliminée. C'est alors que la réaction d'Aschheim et Zondek vient remettre sur la bonne voie du diagnostic exact.

Elle montre qu'il s'agit d'une grossesse, mais peut-être d'une grossesse anormale ; c'est là un grand service rendu par la réaction d'Aschheim et Zondek.

*Erreurs tenant à la consistance anormale
de l'utérus gravide.*

a) Certaines grossesses avec hydramnios peuvent donner l'impression d'un kyste de l'ovaire. On sent une tumeur arrondie, fluctuante ou rénitente, indolore.

b) Certaine grossesse en état de contraction donne l'impression d'une tumeur solide, c'est-à-dire d'un fibrome.

En principe, ces deux erreurs sont faites par suite d'un examen insuffisant. Il suffit d'un examen plus attentif et au besoin renouvelé à quelques jours d'intervalle pour éviter la confusion. Il n'en est pas moins vrai que l'erreur a été faite plus d'une fois, aussi doit-on se rappeler dans ces cas, l'utilité de la réaction d'Aschheim et Zondek.

On a encore utilisé pour se rendre compte du contenu de l'utérus d'un moyen un peu particulier

préconisé par le Dr Douay dans les cas où l'opération est sur le point d'être faite, alors qu'un doute est permis sur la présence ou non d'une grossesse. C'est l'exploration à la fine bougie en gomme ; il ne s'agit plus là d'un hystéromètre ou instrument capable de provoquer une fausse couche ou de perforer l'œuf, mais de la pénétration dans l'utérus d'un instrument qui, en cas de doute, ne peut provoquer aucun accident.

C. — Début de grossesse compiquant une tumeur pelvienne.

Lorsque la grossesse se produit au cours d'une affection utéro-annexielle, la grossesse est le plus souvent une complication de l'état pathologique, il y a lieu de la reconnaître au plus tôt.

Fibrome et grossesse. — C'est là une question très importante dans la gynécologie et dont l'interprétation varie suivant les auteurs. Pendant longtemps, on a été très interventionniste dans le fibrome compliqué de grossesse. Voici les cas où, suivant le conseil du professeur Faure, il est préférable d'intervenir : a) lorsque le fibrome est trop gros pour laisser supposer que la grossesse pourra évoluer jusqu'au voisinage du terme ; b) lorsque l'œuf est placé au-dessus du fibrome ; il s'agit alors du fibrome prævia. Il est possible qu'au moment de l'accouchement, le fibrome s'élève pour laisser passer l'enfant, en faisant un mouvement de bascule permettant l'accouchement

normal : mais cette éventualité favorable n'est pas certaine et si elle ne se produit pas, la situation devient grave ; il faut faire une césarienne, au moment du travail, parfois après la rupture de la poche des eaux, conditions graves pour la mère ; c) lorsque le fibrome est douloureux et probablement compliqué de nécrobiose. La grossesse, dans ce cas, favorise cette dégénérescence, et les complications graves qu'elle peut engendrer.

Dans ces différents cas, il est utile de savoir le plus vite possible le développement de la grossesse de façon à intervenir dans les premiers mois, condition favorable pour faire une hystérectomie facile et avec le minimum de risques : on comprend alors l'utilité de la réaction d'Aschheim et Zondek.

Dans ces dernières années, avec les progrès de la chirurgie obstétricale, on a une tendance à devenir moins interventionniste. L'opération césarienne faite au voisinage du terme avant le début du travail, permet presque à coup sûr d'avoir un enfant vivant. C'est alors une opération parfaitement aseptique, et elle peut être complétée immédiatement par l'ablation de l'utérus et du fibrome qu'il présente.

Grossesse et kystes. — Dans le cas, l'avis unanime est d'opérer au cours de la grossesse. Il n'est pas besoin d'avoir la certitude de la grossesse, il suffit de constater la présence du kyste pour provoquer l'opération le plus tôt possible. En cas d'absence de règles, point n'est besoin de savoir sûrement si elles

sont supprimées. Les règles paralysent l'ovulation comme cela se voit souvent dans les kystes ovariens, où s'il s'agit d'un début de grossesse. La réaction d'Aschheim et Zondek n'a pas ici une importance capitale.

Grossesse et salpingites suppurées. — C'est là une éventualité exceptionnelle. Presque toujours l'annexite est chronique et sans danger pour l'évolution de la grossesse. En cas de salpingite kystique mieux vaut opérer dans les premiers mois de la grossesse et ici encore, il est bon de s'en assurer par la réaction d'Aschheim et Zondek.

Cancer du col et grossesse. — Cette coexistence n'est pas absolument exceptionnelle. Tous les auteurs sont d'avis de l'extrême gravité de ces cas ; le cancer du col, activé et ramolli par l'état de grossesse, prend une évolution rapide. Il est bon de reconnaître rapidement d'une part le cancer du col par la biopsie et la grossesse par la réaction d'Aschheim et Zondek pour traiter le plus tôt possible soit par l'opération de Wertheim, soit par le radium intra-utérin sans se préoccuper de l'existence du fœtus.

Renseignements donnés par la réaction d'Aschheim et Zondek dans quelques cas pathologiques.

A. — Rétention d'œuf mort.

Il est des cas cliniques dans lesquels la réaction d'Aschheim et Zondek a pu donner de précieux renseignements. Ce sont ceux de rétention d'œuf mort étudiés à plusieurs reprises à la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca et repris dernièrement dans la thèse de Bronstein (La rétention d'œuf mort dans les premiers mois de la grossesse utérine, thèse de Paris, 1931).

La rétention d'œuf mort dès les premiers mois de la grossesse utérine est souvent d'un diagnostic difficile. Nous ne ferons que rappeler les grandes lignes du diagnostic positif.

Il s'agit le plus souvent d'une femme qui a présenté tous les signes d'un début de grossesse : absence de règles, phénomènes réflexes : nausées et vomissements et en particulier : gonflement des seins, puis ces petits signes fonctionnels ont cessé peu à peu ; en

même temps, l'examen gynécologique montre que l'utérus s'arrête dans son développement. Parmi les signes cliniques, le plus important est l'état des seins ; en général, on admet que la mort du fœtus se traduit par une montée laiteuse. Ce signe n'est pas toujours nettement observé, car parfois, il est réduit à une sécrétion de colostrum qu'il faut mettre en évidence par la pression du mamelon.

Ordinairement, le diagnostic est posé tardivement, lorsque l'examen gynécologique montre que le volume de l'utérus est plus petit qu'il devrait être, si l'on s'en rapporte à la date des dernières règles.

Ces signes physiques, joints à la disparition des petits signes fonctionnels de la grossesse, peuvent faire soupçonner la mort du fœtus sans permettre de l'affirmer.

L'examen clinique étant souvent incapable de poser le diagnostic ferme d'œuf mort, il faut lui associer les renseignements fournis par la radiologie et le laboratoire.

Le diagnostic radiologique par injection intra-utérine de lipiodol a été très bien étudié dans la thèse de Bronstein (Thèse de Paris, 1931).

Cette injection intra-utérine de lipiodol montre bien la présence d'une tumeur dans l'utérus mais l'image obtenue n'est pas absolument caractéristique, elle peut être simulée par la présence d'un fibrome intra-utérin par exemple. Mais ce n'est pas là le reproche capital qu'on peut lui faire, c'est surtout celui de provoquer la contraction utérine et l'expul-

sion de l'œuf. Si l'œuf est mort, cette éventualité est plutôt favorable, mais est-on bien sûr par les moyens cliniques de la mort du fœtus ?

C'est ici que la réaction d'Aschheim et Zondek intervient avant toute manœuvre intra-utérine, il est capital de confirmer un diagnostic de rétention d'œuf mort, posé cliniquement et les réactions de laboratoire étudiées seulement depuis quelques années ont paru dans certains cas donner des renseignements intéressants.

Que donne la réaction d'Aschheim et Zondek dans ces cas ?

Il est des cas cliniquement bien définis dans lesquels son aide est d'un précieux secours. Ce sont ceux où il y a discordance entre le volume de l'utérus et l'âge présumé de la grossesse. Dans une de nos observations (obs. 12), les règles remontaient à 6 mois et l'utérus n'était pas plus gros qu'un utérus de 3 mois. Deux hypothèses peuvent expliquer ce cas, ou bien, la grossesse n'est qu'au 3^e mois de son évolution et a débuté dans une période d'aménorrhée, ou bien, la grossesse a bien débuté il y a 6 mois, mais l'œuf est mort au 3^e mois et retenu depuis dans l'utérus. Dans ce cas, on réclame à la réaction moins un diagnostic de grossesse qu'un diagnostic de vie du fœtus, la mort du fœtus *in utero* peut être possible mais non certaine. Une réaction négative implique une mort certaine de l'œuf.

La réaction s'est montrée négative dans deux cas de rétention d'œuf mort (obs. 12 et 19). Dans un

des cas (obs. 19), le fœtus était mort depuis huit jours, avec commencement de macération.

Le diagnostic biologique avait donné des renseignements exacts et permis d'intervenir. Le résultat opératoire a d'autre part permis de vérifier l'exactitude de la réaction biologique. Mais, il ne faut pas croire qu'il en est toujours ainsi, et dans beaucoup de cas où l'on craint la mort du fœtus *in utero*, la réaction peut se montrer positive. C'est qu'en effet, une réaction positive n'apporte pas la même certitude diagnostique qu'une réaction négative, une réaction négative permet d'affirmer la mort du fœtus *in utero*, mais pourquoi, la réaction peut-elle être positive ? « L'hormone gravidique disparaît en général plus lentement des humeurs de la femme après la mort du fœtus resté *in utero* qu'après l'expulsion normale du fœtus à terme, la persistance de cette sécrétion hormonale peut durer plusieurs semaines, plusieurs mois, elle est en rapport avec l'existence de villosités placentaires encore actives longtemps parfois après la mort du fœtus » (Brindeau et Hinglais, Compte rendu de la société de Biologie 1933, t. III). Les auteurs en déduisent que dans ces cas, une plus grande exactitude de la réaction est nécessaire et un titrage d'hormones dans le sérum paraît s'imposer. Le taux évalué est toujours inférieur à celui d'une grossesse normale.

Aschheim rapporte des cas où la réaction s'est montrée positive malgré la mort de l'œuf.

Bulliard rapporte aussi une observation (*Bull.*

Soc. de Gyn. et Obst., janvier 1922) où la réaction était positive dans le cas d'un œuf mort depuis 3 mois. Le curettage avait ramené des débris de tissu placentaire dont l'examen histologique permit d'affirmer la vitalité, particulièrement en ce qui concerne les cellules de Langhans.

Von Ammon a employé aussi la réaction six fois pour confirmer le diagnostic de mort du fœtus *in utero* : trois fois, le résultat fut négatif, la mort du fœtus remontait à plusieurs semaines ; trois fois, il fut positif, la mort remontait seulement à 14, 19 et 22 jours.

Notre observation personnelle (obs. 1) illustre ces ordres de faits. Il s'agissait d'une grossesse angulaire avec œuf mort à 2 mois et demi et en rétention jusqu'à 4 mois et demi. Trois réactions d'Aschheim et Zondek ont été pratiquées, seule la dernière a été négative deux mois après la mort de l'œuf, la première a été positive (3 semaines après la mort de l'œuf) et la deuxième, très légèrement positive (un mois après la mort de l'œuf). Que penser de ces résultats ? Ces trois réactions, donnant d'abord un résultat positif une première fois, puis légèrement positif une deuxième fois et enfin franchement négatif en dernier lieu, ont permis de suivre plus attentivement cette malade, les données ont contribué à préciser le diagnostic au cours de l'évolution de cette rétention d'œuf mort et permis d'attendre tout d'abord sans intervenir de quelque façon que ce soit, puis le résultat devenant franchement négatif, un

examen au lipiodol a pu être pratiqué et enfin un curettage évacuateur après dilatation intra-utérine. Chez cette malade, la guérison a été complète sans aucune intervention mutilante, et si le diagnostic n'avait pas été aussi précis, on aurait vraisemblablement pratiqué une laparotomie suivie probablement d'hystérectomie.

La réaction d'Aschheim et Zondek n'est pas sans intérêt dans ces cas de diagnostic clinique parfois difficile. Si le résultat de la réaction est positif, l'expectative s'impose, mais lorsqu'elle devient négative, et surtout dans les menaces d'avortement qui s'accompagnent de pertes de sang qui peuvent devenir anémiantes par leur répétition, la mort de l'œuf étant certaine, toute manœuvre intra-utérine est possible et le curettage évacuateur devient alors nécessaire.

B. — Grossesse extra-utérine.

L'importance du diagnostic a encore plus d'intérêt dans le cas de grossesse extra-utérine. Il est évident que la réaction humorale ne peut pas trancher le diagnostic entre grossesse normale et grossesse ectopique, mais la question peut se poser dans d'autres conditions. Dans la grossesse extra-utérine, la réaction d'Aschheim et Zondek apparaît positive dès le début du développement ovulaire, elle serait même particulièrement précoce comme l'ont montré MM. Brindeau et Hinglais, la précocité de la réaction

est due à l'implantation prématurée de l'œuf, et son intensité à l'activité particulière du plasmode.

Dans la grossesse tubaire, l'œuf est soit vivant, soit mort depuis peu ; la réaction est soit franchement positive, soit atténuée. Si la réaction est positive, ceci indique une grossesse extra-utérine en évolution et capable de provoquer des accidents graves d'un moment à l'autre, si la réaction est atténuée cela veut dire que la grossesse est interrompue depuis peu, il est possible que les accidents observés s'atténuent, mais cependant des complications peuvent encore survenir, rendant l'opération indispensable.

Lorsqu'il existe une tuméfaction latéro-utérine avec signes cliniques de grossesse, la réaction ne tranchera pas le diagnostic avec une grossesse angulaire dans le cas de résultat positif ; avec une affection annexielle quelconque dans le cas de résultat négatif.

Même dans le cas de rupture où l'on a ni 12 heures ni même 24 heures pour attendre la réponse du Laboratoire, il ne faut pas compter sur la réaction pour poser un diagnostic d'intervention et dans ce cas encore, la clinique l'emportera sur le Laboratoire.

Personnellement, quels résultats la réaction nous a-t-elle apportés à la Clinique gynécologique ? Elle nous a malgré tout rendu service soit pour permettre de confirmer une indication opératoire ou de la retarder.

Dans l'une de nos observations, la réaction d'Aschheim et Zondek a permis de rectifier le diagnostic, le premier diagnostic posé était (obs. 14)

grossesse ectopique ; la réaction négative éloigne un peu ce diagnostic, et les crises douloureuses s'étant reproduites sans hémorragies, l'hypothèse de grossesse ectopique a été abandonnée, et la salpingo-ovarite à laquelle les signes cliniques et la réaction ont permis de penser a été vérifiée par l'opération.

Au contraire, dans l'observation 17, le diagnostic d'hématosalpinx par grossesse tubaire en évolution, sans rupture a été confirmé par la biologie, la réaction positive a permis d'intervenir chez cette malade qui avait une histoire classique de grossesse extra-utérine. L'opération faite au moment où la rupture allait se faire a confirmé le diagnostic clinique et le laboratoire.

Dans un autre cas (obs. 11), la négativité de la réaction a apporté la preuve que l'œuf était mort depuis un mois, date d'apparition d'une crise douloureuse chez la malade ayant probablement une hématocele latéro-utérine. Le diagnostic clinique et celui de laboratoire ont été vérifiés par l'intervention, une autre fois (obs. 13) le résultat positif a permis d'opérer étant donnés les signes cliniques (douleurs brusques avec syncopes, vomissements, retard de règles et petites pertes rouges distillantes).

En résumé, c'est un chapitre où la Clinique garde toujours ses droits. Cependant, la réaction négative permettra peut-être, en dehors de la rupture, de ne pas opérer, en apportant la preuve que l'évolution est arrêtée.

C. — Métropathies hémorragiques d'origine ovarienne.

Dans cette classe des métrites hémorragiques, la réaction d'Aschheim et Zondek trouve son application en permettant de mettre en évidence l'hyperfonctionnement hormonal de l'ovaire.

Parmi ces métropathies d'origine ovarienne, la métrite déciduiforme a été particulièrement étudiée à l'hôpital Broca.

Le Dr Moukayé, professeur à l'université de Formose, étudia dans le laboratoire du professeur Champy et sous sa direction, trois observations du service et en fit une communication dans la *Revue de Gynécologie et Obstétrique*, en 1921.

Le professeur Champy dans divers travaux et dans la Thèse de Dauneau (1930) avait déjà signalé que la transformation déciduale de la muqueuse utérine était sous la dépendance du corps jaune, et corrélativement la métrite déciduiforme devait être déterminée par l'hyperproduction d'hormone lutéinique.

Bulliard et Douay en ont apporté la preuve dans leur communication à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris (séance du 1^{er} Février 1932).

Tout dernièrement, une étude d'ensemble a été faite dans le service du professeur Faure, sous la direction de M. le Dr Douay par M^{lle} Barreras (Thèse de Paris, 1933).

Quels symptômes caractérisent cette maladie ?

Cette maladie encore peu connue apparaît surtout après la puberté et avant la ménopause ; aux deux âges de la vie où l'équilibre ovarien est peu stable. Cliniquement, la métrite déциduiforme se traduit par des métrorragies. Les règles se prolongent, deviennent abondantes, et ceci sans cause apparente ; elles peuvent devenir continues, résistantes à toute thérapeutique, récidivantes après les curettages, elles peuvent compromettre gravement l'état général.

L'examen gynécologique révèle un utérus régulièrement augmenté de volume, le col est gros, légèrement entr'ouvert sans ramollissement. On trouve d'un côté un ovaire gros et sensible.

L'Hystéromètre pénètre facilement dans une cavité agrandie (8 à 9 cm.) et entre en contact avec une muqueuse épaisse et saignante.

L'examen au lipiodol met en évidence une cavité utérine agrandie. Les bords de l'image radiographique sont irréguliers et sinueux, aspect radiographique correspondant à une muqueuse épaisse et saignante.

Le curettage, habituellement pratiqué dans ces cas, permet de retirer une muqueuse particulièrement épaisse : un fragment sera choisi parmi les débris enlevés à la curette pour en faire l'examen histologique. Une simple biopsie endo-utérine permettra également cet examen.

La lésion histologique est caractérisée par : 1° l'aspect des glandes plissées et contournées surtout dans la couche profonde de la muqueuse ; 2° par la transformation déciduale des éléments du chorion, consti-

tuant les cellules claires qui rappellent les cellules déciduales. Cette muqueuse transformée ressemble à de la fausse caduque observée dans la grossesse ectopique. On peut donc dire que la muqueuse utérine se modifie comme s'il existait une grossesse qui, en réalité, fait défaut.

Les histologistes n'acceptent pas toujours l'identité de l'affection pour la raison suivante : l'aspect de la muqueuse malade n'est que l'exagération de l'aspect prémenstruel normal : dans les cas très évolués, la présence des cellules déciduiformes en grand nombre est assez spéciale pour caractériser l'affection. Mais dans les cas légers, on ne voit qu'une disposition contournée des glandes utérines, disposition qu'on trouve à l'état normal quelques jours avant les règles. Dans ces conditions, l'histologiste se refuse à attribuer à cette muqueuse un rôle pathologique. Pour comprendre dans ces cas qu'il s'agit bien d'une maladie, d'une métrite d'origine ovarienne, il suffit de faire intervenir la notion clinique suivante sur laquelle M. Douay insiste particulièrement. Lorsqu'un curettage est fait après les règles, pour métrorragies persistantes, la muqueuse enlevée ne doit pas être du type prémenstruel. Si ce type est reconnu histologiquement, c'est qu'il s'agit d'une persistance anormale après les règles de la muqueuse prémenstruelle : c'est cette persistance anormale qui constitue toute la maladie : au lieu de disparaître avec le flux menstruel, la muqueuse persiste, et est la cause des métrorragies.

Quelle est alors la cause de cette métrite déciduiforme ? La cause réside dans le développement anormal d'un corps jaune.

A l'état normal, le corps jaune se constitue par transformation des cellules folliculaires sous l'influence du prolan B sécrété par le lobe antérieur de l'hypophyse. La régression du corps jaune se produit brusquement au début de l'époque menstruelle et permet l'apparition du flux menstruel.

Si cette régression ne se produit pas, la muqueuse du type prémenstruel reste dans l'utérus, des hémorragies se produisent et persistent aussi longtemps que la cavité utérine n'est pas débarrassée de sa muqueuse malade. Sous l'influence du curettage, la muqueuse disparaît et les hémorragies s'arrêtent, mais l'amélioration n'est pas de longue durée, si le corps jaune persiste, le même phénomène se produit aux règles suivantes. Pour guérir, il faut agir non pas seulement sur l'utérus, mais sur l'ovaire malade ou troublé dans sa fonction.

Que montre dans cette maladie la réaction d'Aschheim et Zondek ?

La réaction d'Aschheim et Zondek n'a pas été utilisée jusqu'à présent pour faciliter le diagnostic de la métrite déciduiforme, mais seulement pour faire la preuve scientifique de l'exactitude de la pathogénie hormonale de l'affection. Son application a été faite dans le laboratoire du Dr Bulliard à l'Hôpital Broca.

Les animaux injectés furent des rats femelles

castrées depuis près d'un an, on leur fit des doses croissantes de 2 à 4 cmc. de sérum sanguin pendant 5 jours. Les modifications vaginales furent suivies chaque jour au moyen de frottis, et les effets obtenus ont consisté en phénomènes congestifs : dilatations vasculaires, diapédèse et exsudat leucocytaire et au 3^e jour des injections, une sécrétion muqueuse très abondante. Ce test est caractéristique de la sécrétion hormonale du corps jaune.

Comparativement, un rat castré reçut 10 unités quotidiennes de folliculine pendant 3 jours, et l'œstrus était complet au bout de 5 jours.

De ces expériences, on peut conclure que le sérum de malade atteinte de métrite déciduiforme renferme en quantité importante, l'hormone congestivante (hormone lutéinique) mais en revanche, il ne contient qu'une quantité minime de folliculine.

La lésion est donc non utérine, mais ovarienne. Tant que le corps jaune persistera, sa présence entraînera la même transformation déciduale de la muqueuse utérine et par suite les pertes de sang, ces dernières ne disparaîtront que le jour où l'ovaire aura repris sa fonction et que le corps jaune aura subi sa régression. Il faut donc agir sur cette régression, le curettage employé jusqu'alors laissait subsister la lésion ovarienne, le seul moyen est soit de l'enlever chirurgicalement, soit de l'atrophier par des radiations capables d'arrêter momentanément la fonction ovarienne sans produire cependant la castration définitive.

Ces expériences, tout en éclairant la symptomatologie bien succincte de ces métropathies d'origine ovarienne ont mis au point la pathogénie et éclairé la thérapeutique. La guérison de ces malades dont le pronostic était réservé en raison de l'anémie parfois considérable due à l'abondance et à la persistance des hémorragies, est maintenant facilement obtenue grâce à l'association du curettage et de l'application de radium intra-utérin.

La dose utilisée à l'hôpital Broca, par le Dr Douay, est de 6 à 10 millicuries détruites en 3 à 4 jours dans la cavité utérine. Les règles réapparaissent après un arrêt de quelques mois et la grossesse ultérieure a pu être observée.

D. — Môle hydatiforme et chorio-épithéliome.

Intéressant à la fois les Gynécologues et les Obstétriciens, la môle hydatiforme et sa dégénérescence : la chorio-épithéliome trouvent dans la réaction d'Aschheim et Zondek un élément important de diagnostic, celle-ci est en pareil cas positive et même très positive.

Dans ces quatre dernières années, nous n'avons pas eu l'occasion d'en rencontrer dans le service du professeur Faure, de sorte que nous n'avons pas d'expérience personnelle des renseignements donnés par la réaction d'Aschheim et Zondek en pareil cas.

Si nous nous reportons aux cas observés précédemment dans le service, nous pouvons nous demander

si la réaction aurait pu apporter quelque éclaircissement dans ces cas.

Le plus souvent, la grossesse molaire passe inaperçue jusqu'au moment où la malade fait un avortement spontané. La môle est alors reconnue, à cause de son aspect particulier avec ses vésicules dont les plus grosses ont la dimension d'un grain de raisin.

Dans ces conditions, la règle de conduite préconisée dans le service est de faire de suite un curettage très méthodique de la cavité utérine pour faire disparaître les débris capables de se développer dans l'utérus soit sous forme de polype molaire, soit sous forme de chorio-épithéliome. Une fois, le curettage terminé, la malade est considérée comme guérie. Toutefois, la guérison n'est pas assurée comme le prouve l'observation suivante.

M^{me} D..., âgée de 35 ans, fait un avortement molaire en mars 1925. Depuis a des pertes de sang continues et son utérus augmente de volume, vient seulement à la consultation du Dr Douay le 12 octobre 1925, une exploration endo-utérine provoque des hémorragies et une infection utérine, la température s'étant élevée à 41°,2 le diagnostic de chorio-épithéliome est porté et l'on décide d'intervenir chirurgicalement.

Le 16 octobre 1925, la malade entre d'urgence à l'hôpital pour être opérée ; les hémorragies ayant été très abondantes et l'état général s'étant aggravé.

Opération (Professeur Faure). — Après anesthésie

générale, hystérectomie vaginale par hémisection antérieure.

Pièce. — Montre une masse friable, avec vésicules molaires, les unes claires, les autres hémorragiques. La lésion a envahi la paroi utérine et s'avance dans le muscle jusqu'à 1 mm. du péritoine, donnant l'aspect de chorio-épithéliome.

La pièce est examinée au point de vue histologique au laboratoire, et la réponse de chorio-épithéliome confirme le diagnostic clinique.

Les suites opératoires sont favorables, la malade fait une congestion pulmonaire faisant craindre une métastase, mais par la suite, amélioration.

Revue à plusieurs reprises, la malade est actuellement en parfaite santé.

Le diagnostic clinique est souvent évident dans ces cas, mais pour le confirmer, M. le Docteur Douay fait une *biopsie intra-utérine* qui n'est pas toujours inoffensive, car la curette peut déterminer une hémorragie grave ; elle peut même provoquer une perforation utérine par suite de la friabilité de l'utérus envahi par le cancer.

C'est ici que la réaction d'Aschheim et Zondek prend toute sa valeur.

Nous savons que toute femme ayant eu une môle hydatiforme doit être considérée, pendant deux ou trois ans (à moins qu'une grossesse normale n'ait évolué avant ce laps de temps) comme étant menacée de placentome malin — une surveillance attentive

est nécessaire — et suivant l'avis de M. le Docteur Douay, c'est alors que la réaction nous permettra de suivre l'évolution et la dégénérescence de cette tumeur.

Or chez toute femme porteuse de môle hydatiforme la réaction est très positive, devenue négative dans les jours qui suivent l'expulsion molaire, elle devient à nouveau positive dès que quelques cellules chorio-épithéliales reprennent leur activité dans l'organisme.

Or, si chez cette malade, la réaction avait été faite dès le début des hémorragies, le résultat très probablement positif aurait indiqué la nécessité d'une vérification de la cavité utérine et posé éventuellement la question de l'hystérectomie. Cette opération curative faite quelques semaines après l'avortement molaire aurait permis l'arrêt des hémorragies qui ont duré plus de 6 mois, et par suite peuvent devenir anémiantes et d'un très mauvais pronostic.

En résumé, cette réaction vient pour une grande part, au secours de la Clinique, en permettant de suivre l'évolution de ces avortements molaire et d'intervenir avec le minimum de risques, chez ces malades dont le pronostic paraît réservé en raison parfois des hémorragies très abondantes.

Observations.

OBSERVATION 1 (personnelle).

M^{me} D..., âgée de 33 ans, un enfant (5 ans) vient à la consultation, le 8 janvier 1934, pour retard de règles et pertes sanguines.

A eu deux autres enfants, de son premier mari, l'un mort à 3 semaines, l'autre à 6 mois. L'enfant de son second mari est bien portant.

Bien réglée habituellement.

Dernières règles, le 25 septembre, pas de règles en octobre ; en novembre, perd un peu de sang ; en décembre, a de petites hémorragies sans douleur et depuis, a de petites pertes continuelles de sang noirâtre ; n'a pas de signes sympathiques de grossesse, les seins, qui ont augmenté de volume dans les deux premiers mois, sont maintenant plus mous.

Pas d'écoulement de liquide par le mamelon.

Examen. — Utérus augmenté de volume, de forme irrégulière, présentant une tuméfaction latérale gauche. Cette tuméfaction est molle ; la partie droite de l'utérus est relativement plus dure.

On a l'impression d'une grossesse anormale, l'utérus est repoussé à droite par la masse gauche du volume

d'un poing, si bien qu'on pense de suite à une grossesse ectopique en évolution.

A un examen plus attentif, le Dr Douay fait le diagnostic de grossesse angulaire en se basant sur les signes suivants : la masse latéro-utérine est en réalité largement adhérente à l'utérus et le sillon qui la sépare de l'utérus n'est pas très profond, la tuméfaction se projette en avant, étant sur un plan plus antérieur que l'utérus plus profond. La consistance de la tumeur est variable, d'un moment à l'autre, preuve qu'elle subit l'effet de la contraction utérine.

Dans ces conditions, il faut penser que l'œuf est placé dans la corne utérine. Etant donnés les troubles observés au cours de cette grossesse, il y a lieu de croire que l'œuf n'est pas en bon état de développement et qu'il s'agit peut-être d'un œuf mort.

Pour éclairer ce point, une réaction d'Aschheim et Zondek est pratiquée sur les rats le 9 janvier 1934. Voici le résultat : la femelle tuée le 7^e jour au lieu du 5^e montre un développement peu marqué du tractus génital. La vulve est ouverte. Le tractus génital est congestionné. Un gros follicule rosé sur l'ovaire droit ; sur l'ovaire gauche, un follicule petit, nettement hémorragique.

Ce résultat légèrement positif, nous laisse à penser que l'œuf sans être mort depuis longtemps est sérieusement compromis dans sa vitalité.

Dans ces conditions, une exploration endo-utérine à la bougie en gomme est pratiquée le 18 janvier lorsque la malade revient à la consultation.

Cet examen confirme parfaitement le diagnostic de grossesse angulaire. La bougie pénètre sans difficulté dans la cavité du corps utérin et prend contact avec le fond de l'utérus à 7 cm., puis elle s'engage dans une autre cavité comme si elle avait perforé l'utérus. Bien entendu, il ne s'agit pas de perforation car une bougie en gomme n° 8 est trop flexible pour causer cette perforation, elle pénètre facilement jusqu'à 12, 14 cm. sans rencontrer de résistance particulière ; elle s'enroule donc dans une cavité qui en l'espèce est formée par la corne utérine distendue par l'œuf qui s'y est développé.

Cet examen permet à M. Douay d'affirmer la grossesse angulaire.

Une deuxième réaction d'Aschheim et Zondek est faite le 21 janvier ; voici le résultat : sur la lapine noire le résultat est positif ; et négatif sur la lapine grise.

D'après ce résultat, la réaction est encore positive, mais moins forte que précédemment ; ce qui montre que l'œuf est probablement mort et que le placenta n'a plus qu'une fonction hormonale très réduite.

La malade est revue à la consultation le 1^{er} février 1934 ; l'examen montre encore une masse arrondie, molle, située au niveau de la corne utérine gauche. La masse est plutôt moins volumineuse, plus ronde, plus rénitente de sorte qu'elle fait l'impression d'une salpingite kystique adhérente à l'utérus. M. Douay fait à nouveau l'hystérométrie avec la fine bougie en gomme et on retrouve avec précision les mêmes signes que précédemment, à savoir que la bougie subit un

arrêt à 8 cm. de profondeur, puis pénètre dans une cavité et s'y enroule jusqu'à 15 cm. sans rencontrer le fond de cette cavité.

Cet examen confirme encore la grossesse angulaire, la diminution de volume montre bien que la grossesse n'est plus en évolution. Il faut faire entrer la malade



à l'hôpital pour la débarrasser de cette grossesse pathologique.

Une troisième réaction d'Aschheim et Zondek est faite le 11 février ; cette fois, elle est franchement négative.

Pour avoir l'image radiographique de cette grossesse anormale, une hystérogaphie au lipiodol est faite prudemment par le Dr Douay dans le service du Dr Lehmann (le 14 février). Sous le contrôle de l'écran, on injecte, avec l'appareil de Douay, 4 cmc. de lipiodol ; un premier cliché est fait montrant la cavité utérine avec irrégularités et aspect lacunaire de la

corne gauche. On continue l'injection jusqu'à 7 cc. et on voit le lipiodol s'engager entre l'œuf et la paroi utérine en formant une sorte de croissant irrégulier à concavité latérale gauche.

Les jours suivants, on n'observe aucune espèce de réaction : on avait pensé que le décollement de l'œuf par l'injection de lipiodol allait être suivi d'hémorragies, de contractions utérines et d'avortement spontané, comme le fait avait été observé précédemment (thèse de Bronstein. Rétention d'œuf mort 1931).

Dans ces conditions, on procède à la dilatation et au curage digital de l'utérus.

Le 19 février 1934, on pose 2 lamineires n° 8 ; le 20, 3 lamineires n° 10 et une n° 8 et le 21, 3 lamineires n° 14 et une n° 10. Malgré le drainage de la cavité obtenu par les faisceaux de lamineires, la fièvre monte le matin du 22, jour de l'opération.

Opération, 22 février 1934 (D^r Peytavin, chef de clinique). — Anesthésie générale. La dilatation est suffisante pour introduire facilement un doigt dans la cavité utérine, il perçoit au niveau de la corne gauche un anneau régulier dans lequel il s'engage et reconnaît la consistance molle de l'œuf angulaire. Il décolle avec patience la totalité de l'œuf en évitant de le déchirer afin de conserver autant que possible l'œuf en entier. Lorsque le décollement est complet, une pince de Bonnaire est introduite, saisit l'œuf et parvient à l'extraire.

Comme le montre le dessin de la pièce anatomique,

il s'agit d'une masse arrondie de 6 cm. de diamètre, présentant une cavité lisse, ouverte sur quelques centimètres. Il s'agit d'un œuf mort depuis 2 mois environ, sans trace de fœtus

D'après les dimensions de l'œuf (6 cm.) dimensions légèrement réduites par tassement du placenta après



disparition des liquides ovulaires, on peut admettre qu'il s'agit d'un œuf de 2 mois à 2 mois et demi.

Comme la femme a eu ses dernières règles le 25 septembre, on peut penser que la grossesse a débuté vers le 3 octobre. Le fœtus a dû mourir vers le 18 décembre. De sorte que lors de son 1^{er} examen à l'hôpital suivi de la 1^{re} réaction d'Ashheim et Zondek, l'œuf était déjà mort probablement depuis 3 semaines, et quand il a été extirpé de l'utérus, il était mort depuis 2 mois environ.

Il a fallu par conséquent environ 2 mois pour que la réaction devienne franchement négative. Elle était encore positive après 3 semaines et très légèrement positive après un mois.

Suites très mouvementées. Le soir, la température monte après un grand frisson à 40°2 ; le lendemain 39°. Sérum antistreptococcique et glace sur le ventre ; à 18 heures, nouveau frisson moins intense que la veille ; le 3^e jour, la température est encore à 38°, petit frisson, même traitement. Le 4^e jour, chute définitive de la température.

Partie le 12^e jour (6 mars), en bon état.

La réaction d'Aschheim et Zondek a contribué à préciser le diagnostic et a permis d'obtenir chez cette malade la guérison complète sans aucune intervention mutilante. Si le diagnostic n'avait pas été aussi précis, on aurait vraisemblablement pratiqué une laparotomie suivie très probablement d'une hystérectomie.

OBSERVATION 2.

M^{me} P..., âgée de 25 ans, deux enfants, entre dans le service le 24 octobre 1933, pour retard de règles et masse annexielle gauche, considérée par son médecin comme une grossesse ectopique.

Les règles du mois de septembre ont été abondantes du 18 au 22. Pas de règles le 16 octobre. Pertes de sang le 22. Après un retard de trois à quatre jours.

Examen. — Utérus non augmenté de volume, il est de consistance normale, dévié à droite par une masse

annexielle gauche de la grosseur d'une mandarine, douloureuse à la pression.

Diagnostic. — Grossesse ectopique très probable. Hémato-salpinx ou hémato-cèle latéro-utérine par avortement tubo-péritonéal. M. Douay pense aussi à la possibilité d'une ovarite kystique d'origine lutéinique.

La réaction d'*Aschheim et Zondek* faite le 2 novembre pour éclairer le diagnostic est négative ; ceci permet d'éliminer la grossesse tubaire en évolution ou l'hémato-cèle avec mort récente de l'œuf. Elle permet aussi d'écarter l'hypothèse de M. Douay au sujet du kyste lutéinique, la réaction étant dans ce cas faiblement positive (test de la lutéine).

Opération, le 7 novembre 1933, professeur J.-L. Faure. — Anesthésie générale. Laparotomie médiane sous-ombilicale. Hystérectomie abdominale subtotale pour annexite double.

Fermeture en trois plans et drainage. Ablation du drain quatre jours après l'opération. Sortie le 22^e jour, en bon état.

Examen de la *pièce opératoire*. — *Ovarite suppurée gauche*. Les annexes sont malades des deux côtés, à droite : lésions atténuées ; à gauche, la masse principale est formée par l'ovaire, gros, tendu, à la coupe : le centre est occupé par un abcès à pus jaune verdâtre. Dans la paroi de l'abcès, petites masses caséifiées faisant penser à une lésion tuberculeuse. Pas d'examen de laboratoire.

OBSERVATION 3.

M^{me} C..., âgée de 32 ans, un enfant, entre dans le service, le 22 mai 1933, pour retard de règles et troubles de rétention urinaire.

Dernières règles : 27 février.

N'a aucun autre signe fonctionnel de grossesse et ne pense pas être enceinte. Elle a eu des rapports sexuels avec son mari, mais elle est persuadée que les moyens anticonceptionnels utilisés par elle doivent être efficaces.

Examen. — Le col utérin n'est pas directement accessible, étant remonté derrière la symphyse pubienne. Cette situation explique les troubles urinaires avec rétention. L'excavation pelvienne est remplie par une masse arrondie, rénitente, indolente.

Diagnostic. — Grossesse avec rétroversion ou kyste de l'ovaire enclavé repoussant l'utérus en avant derrière la symphyse.

La *réaction d'Aschheim et Zondek* paraît devoir donner des renseignements très utiles. Si elle est négative, on fera l'hystérométrie pour préciser le siège de l'utérus et ses dimensions, ce qui permettra de distinguer le fibrome postérieur mou du kyste de l'ovaire enclavé et de fixer la date de l'opération. Si elle est positive, il faut réduire sans plus tarder cet utérus gravide.

Réaction d'Aschheim et Zondek faite le 29 mai, est *positive*. La réduction de la grossesse gravide est obtenue sans aucune difficulté. Les troubles urinaires disparaissent et la malade quitte le service le 30 mai avec

un utérus en bonne situation, du volume d'une grossesse normale de 3 mois.

OBSERVATION 4.

M^{me} F..., âgée de 36 ans, 5 enfants dont trois sont vivants, entre dans le service le 9 février 1933 pour pertes sanguines.

Aurait eu une fausse couche de 3 mois en octobre 1932, grosse perte de sang et de caillots, le fœtus n'a pas été vu. Pas de perte importante en novembre et décembre, les pertes apparaissent seulement au mois de janvier, depuis, pertes sanguines continues.

Examen. — Col utérin mou et entr'ouvert, corps utérin de consistance molle, augmenté de volume, dépassant la symphyse pubienne de quatre travers de doigts.

Diagnostic. — Rétention placentaire ou peut-être rétention d'un œuf mort, à cause du volume de l'utérus et du caractère particulier des pertes sanguines, absentes pendant deux mois.

La réaction d'*Aschheim et Zondek* faite le 10 février 1933 pour préciser ce diagnostic est négative sur le rat femelle, ce résultat en établissant la mort certaine de l'œuf, nous permet d'intervenir sans crainte pour évacuer l'utérus. Ce résultat ne permet pas de distinguer entre le diagnostic de rétention placentaire et celui de rétention d'œuf mort, car la mort de l'œuf remonte vraisemblablement à 2 mois et demi, temps suffisamment long pour que les hormones sécrétées aient eu le temps

de disparaître de l'organisme. Dans ces conditions, on décide d'opérer la malade.

Opération, 15 février 1933, D^r Peytavin, chef de Clinique. — Après dilatation par un faisceau de 3 lamineuses, introduites dans le col : curettage qui permet de retirer des masses placentaires noirâtres, très abondantes. Suites favorables, sans fièvre. Quitte le service en bon état, neuf jours après l'intervention, revue un mois après, les règles sont revenues, utérus en bonne situation et de consistance normale. Hystérométrie : 7 cm. 5.

OBSERVATION 5.

M^{me} B..., âgée de 26 ans, 1 fausse couche, entre dans le service, le 24 août 1933, pour règles irrégulières et tuméfaction du ventre.

Dernières règles normales, le 28 février. Elle revoit des règles très faibles, pendant deux jours en juillet et août. Elle entre dans le service avec le diagnostic de grossesse ou de fibrome et grossesse.

Signes généraux : amaigrissement, sueurs, état sub-fébrile.

Examen. — Masse abdomino-pelvienne de consistance ferme remontant jusqu'à deux travers de doigts de l'ombilic. L'utérus fait partie de cette masse ce qui explique le premier diagnostic de fibrome et grossesse. En réalité, l'utérus de dimension presque normale est complètement englobé dans des masses annexielles, dures et adhérentes, on pense à une tuberculose annexielle étant donné les :

Signes physiques : masses dures, bosselées, peu douloureuses.

Signes fonctionnels : aménorrhée.

Signes généraux : amaigrissement, sueurs, état sub-fébrile.

Toutefois, la *réaction d'Aschheim et Zondek* paraît utile pour écarter complètement l'idée de grossesse, faite le 6 septembre, elle est négative.

La malade est mise au repos pour le moment et suit un traitement par l'hémostyl.

Les signes physiques n'ayant pas diminué, on décide d'opérer la malade. L'état général s'est amélioré, la tension artérielle est de 15/7 au Pachon.

Opération, 20 septembre 1933 (Dr Douay). — Anesthésie générale. Laparotomie médiane sous-ombilicale. L'utérus est complètement masqué par des lésions polykystiques adhérentes et suppurées des deux ovaires. Après ponction et dissection des poches annexielles, hystérectomie abdominale subtotale. Drainage par Mickulicz. Suites très favorables. Cicatrisation lente. Sortie 30 jours après l'opération.

La pièce opératoire montre des lésions polykystiques des deux ovaires, à paroi jaunâtre, probablement des kystes lutéiniques suppurés.

Examen histologique. — Poche de suppuration chronique avec lésions de *pseudoxanthome*.

OBSERVATION 6.

M^{me} N..., âgée de 32 ans, pas d'enfant, entre dans le service le 4 janvier 1932, pour retard de règles et pertes sanguines.

A eu un polype du col, enlevé en août 1931.

Dernières règles, 25 octobre 1931.

A de petites pertes de sang le 30 décembre 1931 à l'occasion d'un examen à l'hystéromètre.

Examen. — Gros utérus, mou, surmonté d'une masse dure, arrondie, de la grosseur d'une mandarine, enchâssée dans le fond de l'utérus. Celui-ci dépasse la symphyse pubienne de quatre travers de doigts. Le col est fermé.

Diagnostic. — Fibrome avec grossesse de deux mois.

Réaction d'Aschheim et Zondek est positive le 15 janvier 1932, la réaction est complète sur les souris femelles ; incomplète sur la souris mâle qui meurt au bout de trois jours. Le résultat permet de confirmer le diagnostic de grossesse, étant donné le siège du fibrome, au-dessus du pôle foetal, l'opération de myomectomie n'est pas indiquée. La malade quitte le service le 24 janvier.

OBSERVATION 7.

M^{me} B..., âgée de 27 ans, pas d'enfant, entre dans le service le 31 août 1931 pour prolapsus génital.

A eu une déchirure périnéale à ses deux accouchements ; depuis a un prolapsus, 2^e degré, cystocèle et rectocèle.

Dernières règles, le 20 mai. La malade n'a aucun autre signe fonctionnel de grossesse.

Examen. — Gros utérus dont le fond est à égale distance, entre l'ombilic et le pubis donnant l'impression d'un utérus gravide de 3 mois environ. Le col utérin n'est pas ramolli.

La réaction d'Aschheim et Zondek faite le 7 septembre 1931 pour préciser ce diagnostic est positive ce qui invite à remettre l'opération de périnéorrhaphie à une date ultérieure, après l'accouchement.

OBSERVATION 8.

M^{me} I..., âgée de 33 ans, trois enfants, entre dans le service le 2 mars 1931 pour douleurs lombaires.

Examen. — Utérus petit, en rétroversion réductible et rétrofléchi. Ovarite droite (gros ovaire douloureux). Prolapsus, rectocèle, éventration par écartement des muscles droits de l'abdomen.

Opération, le 23 mars 1931 (Dr Douay). — Colporraphie antérieure, périnéorrhaphie postérieure. Incision médiane sous-ombilicale. Appendicectomie avec enfouissement ; à droite, très gros ovaire scléro-kystique, résection subtotale.

Sortie le 24 avril 1931, en très bon état.

Revue à plusieurs reprises, très bon état.

L'ovaire droit réséqué est plus gros que le gauche ; indolore.

14 avril 1932, pas de règles depuis 3 mois.

Gestation possible de 3 mois 1/2.

Réaction d'Aschheim et Zondek positive.

Accouchement en septembre 1932.

OBSERVATION 9.

M^{me} V..., âgée de 27 ans, un enfant, entre dans le service le 7 février 1933 pour règles irrégulières.

Dernières règles, 20 novembre 1932, pas de règles en décembre ; le 14 janvier, les règles durent une journée. Quelques nausées et quelques vomissements. Les seins grossissent un peu, la malade se croit enceinte de 3 mois.

Examen. — Utérus augmenté de volume, dépasse de deux travers de doigts la symphyse pubienne, il est en position directe, cette rétroversion relative rend l'examen difficile.

Diagnostic. — Grossesse possible mais elle ne paraît pas être de 3 mois, peut-être d'un mois et demi.

Une *réaction d'Aschheim et Zondek* paraît nécessaire pour préciser ce diagnostic, faite le 8 février 1933 le résultat est négatif le 13.

Diagnostic rectifié. — Aménorrhée par troubles endocriniens. Deux jours après, les règles reviennent et donnent la confirmation du diagnostic.

OBSERVATION 10.

M^{me} B..., âgée de 38 ans, six enfants, dont cinq sont vivants, entre dans le service le 30 mai 1933 pour rétroversion utérine.

Le dernier accouchement date de 18 mois, l'enfant est allaité au sein pendant 16 mois jusqu'au mois de mars 1933. Pas de règles pendant cette période ; les

règles font une apparition le 10 avril. Pas de règles en mai. La malade entre le 30 mai pour douleurs pelviennes.

Examen. — Utérus gros et mou en rétroversion, paraissant irréductible par lésions annexielles bilatérales.

Diagnostic. — Rétroversion utérine avec annexite. Toutefois l'absence de règles en mai fait penser à la possibilité d'un début de grossesse. Une hystérométrie est faite avec une bougie fine en gomme et donne 12 cm. ; ce qui fait croire à une grande cavité utérine de métrite.

On fait d'autre part une biopsie du col, le résultat du laboratoire est métrite simple.

On décide d'opérer la malade pour sa rétroversion, avec métrite et annexite.

Opération, 3 juin 1933, professeur J.-L. Faure. — Anesthésie générale. Laparotomie médiane sous-ombilicale. Gros utérus rétroversé, on réduit la rétroversion qui était fixée et adhérente ; pas d'annexite, mais étant donné l'aspect de l'utérus, sa couleur et sa consistance, on pense à une grossesse probable sans pouvoir l'affirmer. Ligamentopexie et fermeture sans drainage. Suites favorables.

Aucune menace d'avortement ; on décide alors de faire une *réaction d'Aschheim et Zondek*. Le résultat est positif (le 12 juin 1933) ce qui confirme les hypothèses de grossesse et en donne le premier signe de certitude. La malade quitte le service au 18^e jour de son opération en conservant sa grossesse en évolution.

OBSERVATION 11.

M^{me} D..., âgée de 30 ans, un enfant âgé de trois ans, 1 fausse couche, entre dans le service le 13 septembre 1933, pour douleurs et pertes sanguines depuis 15 jours.

Malade bien réglée habituellement.

Dernières règles le 20 avril. Pas de règles pendant les quatre mois suivants, elle a le 31 août, une crise douloureuse avec douleur à droite, état syncopal, petites pertes de sang noir. Fièvre à 38°. Pas de vomissements. Le 11 septembre, deuxième crise douloureuse, semblable à la première, obligeant la malade à se faire hospitaliser.

Examen. — Gros utérus, peu mobile ; col mou, difficile à atteindre, appliqué derrière la symphyse, légèrement entr'ouvert, dans le cul-de-sac postérieur : empâtement très douloureux et douleur rétro-utérine. Latéralement, on sent les annexes, dans les culs-de-sac droit et gauche.

Diagnostic. — Grossesse extra-utérine très probable avec hématoçèle rétro-utérine.

La réaction d'*Aschheim et Zondek*, faite le 22 septembre 1933, est négative, ce qui permet de penser que l'œuf de la grossesse ectopique est mort depuis la première crise douloureuse du 31 août, soit depuis 22 jours.

Les phénomènes douloureux et les pertes sanguines se répètent. L'hématoçèle est encore en évolution ; on décide d'opérer la malade.

Opération, 27 septembre 1933, Dr Peytavin, chef de Clinique. — Anesthésie générale. Laparotomie médiane sous-ombilicale. Hématoçèle droite, latéro-utérine. Ap-

pendicectomie. Ablation de l'ovaire et de la trompe droite.

Fermeture en 3 plans sans drainage.

Les suites opératoires sont bonnes. La malade fait seulement un petit hématome dans la cicatrice le 12^e jour après son opération. Elle quitte le service quinze jours après son opération. Revue depuis, en bon état.

OBSERVATION 12.

(Document gynécologique, Robert Lang, éditeur.)

M^{me} B..., âgée de 24 ans, un enfant vivant (1 an 1/2) vient à la consultation le 1^{er} février 1933 pour retard de règles et pertes sanguines.

Les dernières règles datent de 6 mois (15 août 1932) et depuis trois mois, elle a de petites pertes sanguines.

Cette malade a eu un Bordet-Wassermann positif et elle a suivi un traitement spécifique interrompu depuis un an, de sorte qu'elle n'a pas eu de traitement pendant sa grossesse.

Examen. — Utérus gros, mou, augmenté de volume, dépassant la symphyse pubienne de quatre travers de doigts. Le col utérin est mou et fermé. La grossesse actuelle paraît être de trois mois.

Diagnostic clinique. — Grossesse de trois mois avec œuf mort ; en effet, le volume de l'utérus n'est pas proportionné à la durée de l'absence des règles, toutefois, ce diagnostic n'est pas certain, car il n'y a aucun signe clinique permettant d'affirmer la mort du fœtus, pas de montée laiteuse, ni de disparition nette des signes

sympathiques de la grossesse. On peut parfaitement penser qu'une grossesse s'est formée au cours d'une aménorrhée. Aussi la *réaction d'Aschheim et Zondek* paraît indispensable pour éclaircir le problème.

On hospitalise la malade, on la met en observation et le 14 février 1933 on fait faire cette réaction qui est *négative* sur les rats ; devant ce résultat négatif, la vie du fœtus n'est plus à envisager et le 15 février 1933, on fait une *injection intra-utérine de Lipiodol*. Le lipiodol injecté a suivi le bord gauche de la cavité utérine en donnant à ce niveau une image nette en croissant ; puis il s'insinue vers la droite en décollant l'œuf et en donnant une image floue et déchiquetée. Cette image d'après M. Douay est caractéristique.

Les jours suivants, on observe quelques contractions utérines, insuffisantes pour provoquer l'avortement.

Opération, le 18 février 1933 (Dr Peytavin, chef de Clinique). — Curage digital de la cavité utérine qui permet de retirer sans trop de difficultés un œuf complet sans fœtus.

La pièce anatomique montre une masse placentaire épaisse, avec cavité centrale, lisse, sans trace de fœtus.

Les suites sont favorables, sortie le 11^e jour en bon état.

OBSERVATION 13.

(Document gynécologique, Robert Lang éditeur).

M^{me} F..., âgée de 27 ans, pas d'enfant, entre dans le service de clinique gynécologique, le 24 juin 1933, pour pertes sanguines depuis un mois.

Malade toujours bien réglée, a ses règles régulièrement tous les 28 jours, elles durent 4 jours et ne sont pas douloureuses.

Dernières règles normales le 8 avril, pas de règles le 6 mai. Après 6 jours de retard, elle présente le 12 mai quelques petites pertes rouges. Le 28 mai, elle a au réveil, et chez elle, une douleur brusque dans le bas-ventre, peu violente, avec petite syncope et vomissements. Les pertes de sang se reproduisent et persistent pendant quelques jours et se reproduisent sous forme de sang noir sans caillots, pendant une semaine. Par le repos au lit, les douleurs et les pertes disparaissent momentanément, mais depuis le 15 janvier, les pertes ont réapparu au réveil, elles sont un peu plus abondantes et persistantes, raisons qui obligent la malade à se faire hospitaliser.

Elle aurait constaté du gonflement des seins, avec pigmentation plus marquée de l'aréole.

Examen. — Col fermé un peu mou ; gros utérus repoussé en avant et à gauche, peu mobile. Dans le cul-de-sac droit et un peu en arrière, on sent une masse arrondie, régulière, de la grosseur d'une grosse orange, tendue et rénitente, accolée à l'utérus, mais séparée de ce dernier par un sillon — la masse est relativement peu douloureuse.

L'examen général est complètement négatif. La température est normale, le Bordet-Wassermann négatif, l'urée sanguine de 0 gr. 17.

Diagnostic. — Grossesse extra-utérine, hématocele avec hématosalpinx.

La réaction *d'Aschheim et Zondek*, faite sur les rats mâles (technique du D^r Bulliard) le 27 juin 1933, est positive et ne fait que confirmer les données cliniques.

Opération (1^{er} juillet 1933). Professeur J. L. Faure.
— Anesthésie générale. Laparotomie médiane sous-ombilicale. A l'ouverture du péritoine, on constate qu'il y a du sang épanché dans la grande cavité ce qui montre l'imminence de la rupture ; on trouve un volumineux hématosalpinx droit. La trompe distendue et violacée laisse passer au niveau du pavillon, en partie déchiré, du sang rouge et des caillots. Exérèse de la trompe et de l'ovaire droit ; un drain dans le Douglas.

Fermeture de la paroi.

Examen de la pièce. — Après incision longitudinale de la trompe, on trouve un fœtus de 2 mois 1/2 environ encore vivant. Le placenta est inséré dans la portion moyenne de l'ampoule tubaire, du sang est accumulé dans les deux segments voisins de l'œuf, du côté du pavillon, les caillots ferment l'orifice péritonéal de la trompe ; du côté de l'utérus, le sang passe dans l'utérus ce qui explique les pertes de liquide noirâtre.

* * *

Les photos se rapportant à ces deux observations ont déjà paru dans : *Document gynécologique*, n° 12.
« Photos Saad ».

OBSERVATION 14.

M^{me} Ph..., âgée de 20 ans, pas d'enfant, pas de fausse couche, entre à l'hôpital Broca (service de Gynécologie) le 9 février 1933 pour douleurs et pertes sanguines.

Opérée en 1930, pour rétroversion utérine. Ligamentopexie (D^r Desplas).

Bien réglée.

A eu ses règles normales en janvier du 13 au 18, une crise douloureuse 7 jours après les règles (le 25 janvier).

Pertes de sang le 1^{er} février avec douleurs et depuis perd sans arrêt.

Examen. — Utérus gros, légèrement dévié à droite par une masse annexielle gauche de la grosseur d'une petite orange.

Diagnostic. — Grossesse ectopique gauche très probable — sans rupture — la masse latéro-utérine gauche peut être interprétée comme une grossesse tubaire en évolution ou hématocele latéro-utérine par avortement tubo-péritonéal ou enfin comme un hémato-salpinx par hémorragie intratubaire, l'œuf étant décollé et arrêté dans son évolution.

Une *réaction d'Aschheim et Zondek* paraît intéressante à faire pour préciser ce diagnostic ; faite le 20 février 1933, elle est négative.

Pas d'opération pour le moment, la malade est mise en observation.

Sous l'influence du repos au lit, on constate, d'abord que les pertes de sang s'arrêtent ; le 12 février une petite crise douloureuse se produit, comme cela peut se faire dans une grossesse ectopique, mais aucune perte de sang n'apparaît après la crise, signe clinique qui éloigne l'hypothèse de grossesse ectopique.

Le 18 février, on constate une diminution de volume de l'annexe gauche — ce qui permet d'écarter sûrement l'hypothèse de grossesse ectopique, on pense à une annexite (salpingo-ovarite inflammatoire).

Le 25, l'annexe droite se prend à son tour et dans ces conditions, on propose une opération.

Opération, le 2 mars 1933 (opérateur Dr Saint-Pierre, chef de clinique).

Anesthésie générale. Laparotomie médiane. On trouve une annexite double adhérente. Hystérectomie abdominale subtotal. Fermeture en trois plans sans drainage. Sur la pièce enlevée, on cherche une partie relativement saine au niveau des ovaires pour faire deux greffes.

Suites opératoires favorables ; sortie 20 jours après l'opération, en bon état.

La malade est revue en septembre 1933 en bon état. Les greffes n'ont pas fonctionné ; probablement par mauvaise qualité des greffons.

Opérée le 16 septembre 1933 pour bartholinite gauche et revue le 9 novembre 1933, en bon état.

La réaction d'Aschheim et Zondek a donné un renseignement exact et utile en permettant de rec-

tifier le diagnostic posé cliniquement, diagnostic confirmé par l'opération.

OBSERVATION 15.

M^{me} M..., âgée de 37 ans, 2 enfants (11 ans et 8 ans 1/2) entre dans le service le 13 mars 1933 pour retard de règles et douleurs pelviennes gauche.

Dernières règles en décembre, mais la malade ne se croit pas enceinte, pas de petits signes de grossesse, seins mous.

Examen. — Gros col suspect ; biopsie : adénome ; gros utérus dépassant la symphyse de trois travers de doigt, de consistance ferme avec petits fibromes à sa surface, fixé par adhérences annexielles, annexes sensibles surtout à gauche.

Diagnostic. — Métrite, annexite, petits fibromes et adénome du col. Etant données ces lésions multiples on pense à une opération, mais elle n'est pas urgente et comme la malade n'a pas ses règles, on la met en observation.

2^e *examen.* — Cinq jours plus tard (18 mars) utérus toujours de même volume mais plus mou, une hystérométrie est faite avec une bougie fine en gomme (n° 6), elle pénètre à frottements doux et sans atteindre le fond utérin, elle s'engage jusqu'à 18 cm., ce qui prouve qu'elle s'enroule autour d'une masse endométrine. Ce signe est interprété par M. Douay comme un signe de grossesse, pour en avoir la certitude, on fait une *réaction d'Aschheim et Zondek* qui est positive le 25 mars.

La malade quitte le service le 31 mars avec sa grossesse en évolution.

OBSERVATION 16.

M^{me} G..., âgée de 38 ans, pas d'enfant, entre dans le service du professeur J.-L. Faure à l'hôpital Broca le 18 août 1931, pour troubles urinaires (besoins fréquents d'uriner), douleurs lombaires et troubles de compression du rectum.

Toujours bien réglée, pas de retard. Règles assez abondantes, sans caillots.

Examen. — Gros utérus mou remplissant complètement l'excavation pelvienne avec col étalé, mou, un peu ouvert, surmonté d'une bosselure dure atteignant l'ombilic. Rien dans les culs-de-sac.

Diagnostic. — Fibrome avec tendance à l'enclavement ou fibrome avec grossesse de 2 à 3 mois, la *réaction d'Aschheim et Zondek* faite le 25 août 1931 est négative.

Dans ces conditions, la grossesse est écartée et l'opération est faite sans plus tarder.

Opération le 1^{er} septembre 1931 (opérateur Dr Roy, chef de clinique).

Anesthésie générale, laparotomie sous-ombilicale médiane, hystérectomie totale par décollation antérieure; ligature des pédicules, péritonisation, fermeture de la paroi avec double drainage vaginal et abdominal.

Pièce. — Fibrome développé dans le segment inférieur, le col de l'utérus a complètement disparu faisant partie de la tumeur, ce qui explique l'hystérectomie totale qui a été faite par nécessité ; la masse dure qu'on sentait au-dessus du fibrome est formée par le corps utérin.

Suites opératoires bonnes. Ablation du drain abdominal le 3^e jour, et du drain vaginal, le 4^e jour.

Sortie le 21^e jour, en bon état.

Revue le 8 octobre 1931, en bon état.

OBSERVATION 17.

M^{me} M..., âgée de 36 ans, pas d'enfant, entre dans le service de gynécologie de l'hôpital Broca, le 23 septembre 1932, pour retard de règles et pertes sanguines.

Cette malade a déjà été opérée à l'hôpital Broca, le 17 octobre 1928, de grossesse extra-utérine gauche (ablation de l'annexe gauche).

Les dernières règles datent du 28 juillet, n'a pas ses règles le 28 août, perd à ce moment un peu de liquide rosé sans douleur.

Le 8 septembre, après 11 jours de retard, petite crise douloureuse avec quelques petites pertes sanguines.

Le 13 septembre, elle est vue à la consultation par le Dr Peytavin qui pense à une grossesse ectopique et fait prélever des urines, le lendemain matin pour faire la réaction *d'Aschheim et Zondek*. Le résultat est nettement positif sur les souris et le 23 septembre

la malade entre à l'hôpital en vue d'une opération.

Examen. — Utérus gros, ferme ; col souple sans ramollissement proprement dit ; rien à gauche : côté précédemment opéré mais à droite, on sent une masse annexielle, bosselée, tendue, douloureuse, du volume d'une petite orange.

Diagnostic. — On pense à une récurrence de grossesse ectopique, grossesse tubaire en évolution, sans rupture, ayant produit un hématosalpinx par hémorragie intra-tubaire. L'hématocèle latéro-utérine par avortement tubo-péritonéal paraît devoir être éliminée par suite du minimum de phénomènes douloureux.

Opération (le 24 septembre 1932). Opérateur Dr Douay. — Anesthésie générale, laparotomie médiane sous-ombilicale. Après ouverture et dans la cavité péritonéale, on tombe sur du sang liquide noirâtre ; la grossesse extra-utérine droite vient de se fissurer ; on fait une ablation des annexes droites en gardant le ligament rond et l'utérus.

Résection de la trompe avec son implantation utérine.

On termine l'opération par une greffe d'ovaire dans les grandes lèvres.

Fermeture en trois plans et drainage.

Ablation du drain le 3^e jour.

La malade quitte le service, 14 jours après son opération, en bon état.

La pièce opératoire examinée montre une grossesse extra-utérine ampullaire, il n'y a pas d'œuf visible au niveau des caillots, l'ovaire est englobé dans la masse annexielle, il aurait été impossible de le séparer

de la trompe au cours de l'opération et de le laisser en place, mais il devient possible sur la pièce enlevée, de trouver un fragment d'ovaire suffisant pour servir de greffon.

Les suites éloignées sont intéressantes à signaler au point de vue du fonctionnement de la greffe. Pendant 3 mois et demi, les greffes restent atrophiées, la malade accuse des bouffées de chaleur, elle a grossi de plusieurs kilos (2 kgr. par mois). Le 15 janvier, la greffe gauche augmente légèrement de volume jusqu'au 15 février. Les bouffées de chaleur diminuent et le 15 février, la malade présente des coliques utérines comme si les règles allaient se produire. On fait un traitement endocrinien pour activer les greffes : hypophyse (lobe antérieur) 6 piqûres et hormovarine : 6 piqûres. Les règles reviennent 15 jours après le traitement endocrinien, la greffe droite grossit chaque mois et les règles persistent régulièrement tous les 28 jours jusqu'en octobre 1933 ; soit pendant une durée de 7 mois. Pendant cette période, l'état de santé est bon, sans bouffées de chaleur, reprise du poids normal.

A partir de novembre 1933, aménorrhée pendant 2 mois, les bouffées de chaleur et les malaises font leur réapparition.

Vue en décembre, nouvelle série d'hormovarine.

Les règles reviennent en janvier.

Revue le 21 février, la greffe droite a repris du volume, les bouffées de chaleur ont disparu. Très bon état général.

La réaction d'Aschheim et Zondek a confirmé le diagnostic clinique d'hématosalpinx par grossesse tubaire en évolution sans rupture. Ce résultat a été vérifié par l'opération faite au moment où la rupture allait se faire.

OBSERVATION 18.

M^{me} B..., âgée de 36 ans, un enfant âgé de 10 ans, une fausse couche en 1930, entre dans le service le 6 février 1933.

Dernières règles le 29 janvier.

Malade qui a des règles régulières, durant 8 jours chaque mois ; présente depuis le mois de septembre 1933 une petite perte de sang durant un jour et se produisant 10 jours après les règles ; on pense à une petite hémorragie accompagnant la crise d'ovulation, cette explication est d'ailleurs erronée comme on le verra plus tard.

Elle n'a donc pas eu de retard de règles, elle nie de plus toute possibilité de fécondation, toutefois, elle a des rapports sexuels suivis comme d'habitude d'injection vaginale immédiate.

Examen. — Gros utérus mou, élastique, arrondi, dépassant d'ailleurs de trois bons travers de doigts l'ombilic, et donnant l'impression d'un utérus gravide de 2 mois et demi. Mais la réaction d'Aschheim et Zondek faite le 9 février 1933 est négative (avec léger développement des vésicules séminales). Dans ces conditions, le diagnostic éliminait la grossesse en évo-

lution et se posait entre la possibilité de grossesse avec œuf mort, de fibrome (petit polype intra-utérin) ou cancer du corps.



L'examen au *lipiodol* devient utile et étant donné qu'il n'y a pas de grossesse en évolution, ne présente aucun danger, le cliché obtenu est très intéressant ; le lipiodol pénètre dans une grande cavité, le bord

droit de la cavité est régulier et atteint le fond qui paraît à peu près normal.

Le bord gauche de la cavité dessine une ligne irrégulière avec deux encoches profondes, du lipiodol part du col, s'insinue vers la gauche en donnant un aspect lacunaire.

Il y a donc dans la cavité utérine, très agrandie, une masse anormale, remplissant toute la partie gauche de cette cavité.

Le diagnostic, après cet examen, est : tumeur intra-utérine formant une masse polypeuse et pédiculée.

Pour en savoir la nature, une biopsie intra-utérine est nécessaire ; elle est faite très facilement avec la curette de Douay. Le fragment retiré est mou et suspect de néoplasme ; il est envoyé au laboratoire.

Il est à noter que toutes ces recherches endo-utérines n'ont donné lieu à aucune douleur expulsive, aucune contraction utérine ni aucune hémorragie importante.

Réponse du Laboratoire : Caduque.

Diagnostic rectifié. — Grossesse ; œuf mort.

Opération, le 7 mai 1933 (Dr Peytavin. Chef de clinique). — Anesthésie générale, dilatation manuelle, permet de reconnaître un œuf de 3 mois qui est décollé facilement ; au grand étonnement de tous, le fœtus apparaît, il est normal, non macéré et peut-être vivant ou tout au moins mort depuis peu.

Suites favorables.

Sortie le 16 juin, est manifestement très satisfaite de l'issue de son opération. Comment expliquer l'erreur du Laboratoire ? Une enquête faite a montré que le

Dr Douay avait expliqué à ses élèves, devant la malade, le rôle de la réaction d'Aschheim et Zondek et que les urines portées au Laboratoire au lieu d'être recueillies avec la sonde, le matin, avaient été fournies par la malade elle-même ; il est possible qu'une substitution ait eu lieu à ce moment avec les urines de la voisine. Une nouvelle réaction d'*Aschheim et Zondek* faite le 9 mai 1933 avec urines du matin recueillies par l'infirmière, avec la sonde, a été positive, ce qui dans notre esprit, montre la supercherie et l'explication de la première réaction erronée.

OBSERVATION 19.

M^{me} G..., âgée de 28 ans, deux enfants, pas de fausse couche, entre dans le service, le 16 octobre 1931.

Accouchement à terme, le 1^{er} décembre 1930, enfant vivant élevé au sein pendant 6 mois, pas de règles pendant ces 6 mois. Les règles sont revenues en juillet 1931 et depuis lors, la malade a perdu du sang rouge, en petite quantité et sans arrêt jusqu'au 14 octobre, depuis le 14 elle ne perd plus rien mais a des douleurs assez vives dans tout le bas-ventre.

Elle entre à l'hôpital le 16 octobre.

Examen. — Utérus gros et mou, donnant l'impression d'une grossesse de 4 mois, le toucher est douloureux, le col est mou et entr'ouvert.

Diagnostic. — Fibrome mou dégénéré ou rétention placentaire avec endométrite ; dégénérescence possible (chorio-épithéliome).

La réaction d'Aschheim et Zondek faite le 22 octobre 1931 sur des rats mâles est négative ; sur des souris femelles, le résultat est douteux mais, vérifié par un examen histologique, est positif, mais les urines étaient toxiques pour les animaux qui ont dépéri. La réaction, de ce fait, a été troublée et moins précise.

Cette incertitude de la réaction est discutée à la leçon clinique du professeur J. L. Faure ; la décision est de faire après dilatation une exploration endo-utérine.

Opération, le 24 octobre 1931, par le professeur Faure. — Anesthésie générale, dilatation aux bougies, complétée par une incision bilatérale du col, on reconnaît une grossesse de 4 mois, fœtus mort (peut-être depuis 8 jours) avec commencement de macération, le placenta est gros et adhérent, venu presque en entier. Curettage complémentaire. Mèche intra-utérine.

Suites favorables. Elévation thermique le 2^e jour après l'ablation de la mèche, puis suites favorables, sortie en bon état le 22^e jour.

La réaction d'Aschheim et Zondek a donné un résultat incertain par difficulté de la réaction.

OBSERVATION 20.

M^{lle} L..., âgée de 23 ans, pas d'enfants, vient à la consultation le 11 avril 1934.

Se plaint de douleurs abdominales avec fièvre. Les dernières règles datent du 26 janvier ; a eu de petites pertes de sang le 26 février.

A l'examen fait d'abord à la consultation, on trouve l'utérus augmenté de volume, paraissant repoussé à gauche par une masse latéro-utérine droite.

Dans ces conditions, la malade est hospitalisée le 22 avril 1934.

Vue dans le service par le D^r Douay, on pense cette fois à une grossesse dans un utérus déformé ; grossesse de 3 mois environ.

La réaction d'*Aschheim et Zondek* faite le 19 avril 1934 sur les rats mâles est positive et confirme le diagnostic clinique.

La malade quitte le service sachant qu'elle a une grossesse normale de 3 mois.

Elle entre d'urgence dans le service le 25 avril présentant tous les signes d'un *avortement* imminent : hémorragie, utérus en état de contraction, col ouvert. Le lendemain, la fausse couche est faite : fœtus de 3 mois environ, les membranes sont expulsées dans un 2^e temps mais le placenta reste dans l'utérus. Curettage le même jour, permet de retirer les débris placentaires.

Suites favorables.

Conclusions.

I. — Sur 250 réactions d'Aschheim et Zondek faites à la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca, depuis novembre 1930, nous ne notons pas de réponse inexacte. Nous signalons deux cas dans lesquels la réaction a été interrompue par toxicité des urines due au colibacille, provoquant la mort des animaux d'expériences, enfin, un cas dans lequel la malade a réussi à nous tromper en fournissant d'autres urines que les siennes, ce qui a produit une erreur apparente de la réaction.

II. — La réaction trouve son utilité dans le cas de grossesse tout à fait au début, dès les premiers jours du retard de règles :

- a) pour éviter chez certaines femmes l'avortement auquel elles sont sujettes dans les premiers jours de la grossesse ;
- b) pour pratiquer d'une façon très précoce un trai-

tement médical anti-syphilitique, d'autant plus efficace qu'il est fait plus tôt.

- c) pour permettre de provoquer le plus vite possible l'avortement, si cette éventualité absolument exceptionnelle est considérée comme nécessaire après consultation médicale (tuberculoses cavitaires ou en évolution, cardiopathies mal compensées, etc).

III. — La réaction permet de reconnaître une grossesse qui peut passer inaperçue.

- a) par suite de petites pertes de sang simulant les règles ;
- b) par suite de métrorragies du début de la grossesse ;
- e) par déformation de l'utérus gravide simulant une tumeur pelvienne.

Dans ces cas, la réaction d'Aschheim et Zondek étant positive, permet de reconnaître la grossesse insoupçonnée et d'éviter un traitement intempestif ; la grossesse évolue ensuite comme une grossesse normale.

IV. — Dans le cas de grossesse compliquant une tumeur pelvienne, la réaction permet d'éclairer le diagnostic, de prendre une décision appropriée au cas considéré.

En cas de fibrome, lorsque l'intervention chirurgicale est jugée nécessaire, qu'il s'agisse d'hystérec-

tomie ou de myomectomie, l'opération pourra être faite d'une façon précoce, ce qui améliorera le pronostic opératoire.

En cas de kyste et grossesse, la réaction en affirmant la grossesse à son début, permet de choisir le meilleur moment pour intervenir.

D'une façon générale, la précision du diagnostic permet d'éviter les surprises au cours de l'opération et en particulier l'erreur d'enlever un utérus gravide sans le savoir, si ce n'est après l'ouverture de la pièce opératoire et inversement de laisser un fibrome ayant au cours de la laparotomie l'aspect d'un utérus gravide.

V. — Dans le cas de rétention d'œuf mort, la réaction d'Aschheim et Zondek permet, si elle est négative, d'affirmer la mort du fœtus. Dans ces conditions, on peut procéder immédiatement à l'évacuation de la cavité utérine, ainsi se trouve abrégée la période d'observation de cette grossesse anormale.

Si la réaction est positive, il y a lieu de mettre en doute la mort de l'œuf ou tout au moins de croire que cette mort est récente. Dans ces conditions, il faut renouveler de semaine en semaine les recherches biologiques qui permettent de suivre la disparition progressive des hormones gravidiques. Par suite de la persistance de la vitalité des cellules placentaires, la réaction peut rester positive pendant plusieurs mois (2 mois dans obs. 1).

VI. — Dans la grossesse extra-utérine, la réaction d'Aschheim et Zondek donne parfois des renseignements utiles permettant de préciser le diagnostic.

- a) En cas de masse annexielle avec probabilité de grossesse ectopique, la réaction d'Aschheim et Zondek positive montre qu'il s'agit bien d'une grossesse ectopique. Si la réaction est franchement positive, l'œuf ectopique est en évolution et les dangers d'accidents par rupture ou hémorragie peuvent survenir d'un moment à l'autre ; l'indication opératoire est formelle. Si la réaction est faiblement positive, l'œuf est probablement mort depuis peu et le placenta toujours vivant ce qui permet de craindre encore des complications ; l'opération doit être faite sans tarder.

Si la réaction est négative, l'œuf est complètement arrêté dans son évolution, rien ne presse pour opérer ; la guérison médicale peut très bien être obtenue sans opération.

- b) En cas de doute entre une grossesse ectopique et une grossesse angulaire, ou dans le cas d'avortement avec annexite simulant l'hématocèle, la réaction d'Aschheim et Zondek n'a pas grande utilité pour préciser le diagnostic.

VII. — Dans les métrites hémorragiques d'origine ovarienne et en particulier dans la métrite déciduiforme, la réaction a éclairé la pathogénie en montrant le rôle de la sécrétion folliculaire et lutéinique

et permet un traitement rationnel de ces affections.

VIII. — Dans la grossesse molaire, il est admis que la réaction d'Aschheim et Zondek donne des renseignements utiles. Nous n'apportons pas d'observation sur ce sujet.

Vu : le Président de la thèse,

J.-L. FAURE.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ammon (Von)*. — Zentralbl. f. Gynäkol., t. LV, 1934.
- Adamantiadès*. — Contribution à l'étude du diagnostic hormonal de la grossesse (Thèse de Paris, 1931).
- Aschheim et Zondek*. — Die schwangerschafts diagnose ans dem Harne, 2^e édition. Verlay von S. Karger. Berlin, 1933 .
- Barreras (M^{lle})*. — Contribution à l'étude des métrites déciduiformes (Thèse Paris, 1933).
- Borras*. — Réaction de Friedmann pour le diagnostic de la grossesse (Compte rendu de la Société de Biologie, t. III, p. 819).
- Bouc*. — Le diagnostic biologique de la grossesse par les tests animaux (Revue de Gynécologie et d'Obstétrique, 1931).
- Diagnostic biologique de la grossesse par les tests animaux (Thèse de Bordeaux, 1931).
- Bourg*. — Recherches sur l'histo-physiologie de l'ovaire, du testicule et des tractus génitaux du rat et de la souris (Arch. belge de Biologie, 1931).
- Action de l'urine gravide, de l'urine d'homme ou d'enfant sur le tractus génital du rat impubère (Soc. Biologie, 1930, t. II).
- Action de l'extrait aqueux de placenta humain sur les tractus génitaux du rat impubère mâle et femelle (Soc. Biologie, 1930, t. III).

- Modifications histologiques du tractus génital du rat mâle impubère, à la suite d'injections prolongées d'urine de femme enceinte (Soc. Biologie, 1930, t. III, p. 232).
- Un procédé nouveau d'application de la réaction d'Aschheim et Zondek (Revue française de Gynécologie et Obstétrique, 1931).
- La valeur du diagnostic biologique de la grossesse par la méthode d'Aschheim et Zondek et ses indications cliniques (Bruxelles médical, 27 nov. 1931).

Brindeau et Hinglais. — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones pré-hypophysaires chez la lapine adulte. Application au titrage biologique de l'hormone gonadotrope.

- Action de doses connues d'hormones pré-hypophysaires chez la lapine jeune.
- Contribution à l'étude quantitative de l'hormone préhypophysaire dans les humeurs de la femme enceinte (grossesse normale et pathologique) (Soc. Biologie, 1933, t. III).

Bronstein. — La rétention d'œuf mort dans les premiers mois de la grossesse utérine (Thèse Paris, 1931).

Brouha (Adèle). — A propos du test hormonal de la grossesse (Soc. Biologie, t. 1, p. 6, 1931).

Brouha et Simonnet. — Nouvelles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle et femelle (Soc. Biologie, 1930, t. 1, p. 558 et 561).

- Comparaison de l'action de l'urine de femme enceinte sur le tractus génital mâle et femelle (Soc. Biologie, 1930, t. 1, p. 661).

Bulliard. — La réaction d'Aschheim et Zondek dans la

- rétention du fœtus mort (Annales de Thérapie biologique, 15 avril 1933, p. 293-294).
- Le diagnostic biologique de la grossesse (Médecine internationale, novembre 1932).
- La réaction d'Aschheim et Zondek dans le cas d'œuf mort (Soc. d'Obst. et Gyn. de Paris, séance du 4 janvier 1932).
- Cotte.* — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme (Masson, éditeur, 1928).
- Courrier.* — Hormones sexuelles femelles (Soc. de Biologie, t. II, p. 1367).
- Dauneau.* — Contribution à l'étude des métrites déciduiformes (Thèse Paris, 1930).
- Douay.* — Gynécologie, 1933.
- Faure et Siredey.* — Gynécologie médico-chirurgicale, 1928.
- Friedman.* — American Journal of Physiology, 1929, p. 617.
- Gerber (Helga).* — La réaction d'Aschheim et Zondek. Son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic des tumeurs (Revue critique, Thèse Paris, 1933).
- Hinglais.* — Diagnostic biologique de la grossesse (Journal médical français, janvier 1931, p. 16, n° 1).
- Jalley.* — Diagnostic de la grossesse par injections d'urines à la lapine (Thèse de Paris, 1933, n° 214).
- Kreis.* — Le diagnostic précoce ou différentiel de la grossesse par le test souris (Revue française de Gynécologie et Obstétrique, 1930, p. 199).
- Laffont et Chiapponi.* — Sur le diagnostic biologique de la grossesse (Revue française de Gynécologie et Obstétrique, 1930, p. 441).
- .

- Laurent.* — Réaction des vésicules séminales et du testicule de souris blanche, après injection d'urine de femme gravide et d'urine d'homme (Soc. Biologie, 1930, t. II, p. 115).
- Lépine.* — Action comparée des extraits de lobe antérieur d'hypophyse sur la maturation sexuelle et sur la croissance du rat et de la souris (Soc. Biologie, 1931, p. 1136, t. 1).
- Mahon.* — Diagnostic biologique de la grossesse dans la pratique médicale (Journal de Médecine de Bordeaux, 20 mars 1932).
- Martins (Thales) et Fabrio (Mario).* — Ovulation chez la lapine gestante après injection d'urine gravidique (Soc. Biologie, 1930, t. III, p. 791).
- Martins (Thales).* — Sur l'utilité de la lapine comme test des hormones hypophysaires et gravidiques. (Soc. Biologie, 1931, p. 180, t. II).
- Mégnin et Andréani-Constantin (M^{me}).* — Utilisation du cobaye mâle pour le diagnostic biologique de la grossesse (Bull. de la Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, janvier 1933, n° 1).
- Rivoire.* — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie (Editeur, Masson, 1932).
- Les notions récentes sur l'hypophyse (Annales de Thérapie biologique, 15 janvier 1934).
- Vignes et Lemant.* — Utilisation clinique du prolan diagnostic (le Progrès médical, n° 53, 24 décembre 1932).
- Watrin et Brabant.* — Interprétation biologique de la réaction de Zondek (Soc. de Biologie, 1931, t. II, p. 1418).
-

781. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris — 5-34
